



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΗ ΥΓΙΕΙΝΗ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
*ΣΚΟΠΙΜΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ ΤΩΝ ΧΕΙΡΙΣΤΩΝ
ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΕΝΑΝΤΙ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Α*

ΘΩΜΑΣ Κ. ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΥ
ΧΗΜΙΚΟΣ Α.Π.Θ.

ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2011

Τριμελής Επιτροπή

Βασίλειος Δ. Δανιηλίδης (Επιβλέπων)

Βασίλειος Χ. Κρικέλης (Μέλος)

Γεώργιος Σ. Ραχιώτης (Μέλος)

Περίληψη

Η ηπατίτιδα Α προκαλείται από τον ιό της ηπατίτιδας Α (HAV). Η μετάδοση του ιού γίνεται συνήθως με την στοματοπρωκτική οδό είτε με απευθείας επαφή με μολυσμένο άτομο, είτε με κατάποση μολυσμένου νερού ή τροφίμου. Επιδημίες από ηπατίτιδα Α εκδηλώνονται συχνά και σε πολλές περιπτώσεις εστία εξάπλωσης της επιδημίας αναγνωρίζεται να είναι κάποιος χειριστής τροφίμων. Η επιβάρυνση των πόρων της δημόσιας υγείας είναι ένας παράγοντας που πρέπει να αξιολογηθεί, όσον αφορά στην ανοσοπροφύλαξη του πληθυσμού και στη λήψη μέτρων πρόληψης για τον περιορισμό της επιδημίας. Επιπρόσθετα, μολυσμένη τροφή με ηπατίτιδα Α μπορεί να είναι η αιτία να νοσήσει ένας σημαντικός αριθμός ατόμων, για τους οποίους η εστία της λοίμωξης να μην μπορεί να καθοριστεί.

Περίληψη στην αγγλική γλώσσα

University of Thessaly

School of Health Sciences

Faculty of Medicine

Department for Hygiene and Epidemiology

The need for vaccinating food handlers with hepatitis A vaccine

Thomas K. Anagnostou

Chemist, A.U.Th.

February, 2011

Summary

Hepatitis A is caused by hepatitis A virus (HAV). Transmission occurs by the fecal-oral route, either by direct contact with an HAV-infected person or by ingestion of HAV-contaminated food or water. Foodborne or waterborne hepatitis A outbreaks are relatively uncommon in the United States. However, food handlers with hepatitis A are frequently identified, and evaluation of the need for immunoprophylaxis and implementation of control measures are a considerable burden on public health resources. In addition, HAV-contaminated food may be the source of hepatitis A for an unknown proportion of persons whose source of infection is not identified.

Πίνακας περιεχομένων

Πρόλογος	1
1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Α	1
1.1 Ιστορία	1
1.2 Ο ιός της ηπατίτιδας Α (HAV)	2
1.2.1 Δομή του HAV	4
1.3 Παθογένεια	6
1.3.1 Έκθεση στον HAV και αναδιπλασιασμός του ιού	6
1.3.2 Βλάβη του ήπατος	7
1.3.3 Επώαση	8
1.4 Κλινική εικόνα	8
1.4.1 Σημεία και συμπτώματα	9
1.5 Επιπλοκές	10
1.6 Εργαστηριακή διάγνωση	11
1.7 Θεραπεία	12
2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Α	12
2.1 Επίπτωση	12
2.2 Επιπολασμός κατά ηλικία	16
2.3 Επίπτωση κατά φύλο	18
2.4 Αποθήκη	23
2.5 Μετάδοση	23
2.6 Εποχική κατανομή	24
2.7 Μεταδοτικότητα	24
2.8 Παράγοντες κινδύνου	25
2.9 Άτομα σε αυξημένο κίνδυνο για ηπατίτιδα Α	25
2.9.1 Ταξιδιώτες	26
2.9.2 Επαγγελματικές ομάδες κινδύνου	27
2.9.3 Ομάδες σε κίνδυνο λόγω άμεσης προσωπικής επαφής.	29
2.10 Μέτρα πρόληψης για την ηπατίτιδα Α	29
2.10.1 Γενικά μέτρα υγιεινής	30
2.10.2 Ανοσοποίηση	30

2.10.2.1	Παθητική ανοσοποίηση	30
2.10.2.2	Ενεργητική ανοσοποίηση με εμβόλιο	31
3	ΕΜΒΟΛΙΟ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Α	32
3.1	Χαρακτηριστικά	32
3.2	Αποτελεσματικότητα	33
3.3	Προτεινόμενη χρήση	33
3.4	Συνδυασμός με εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας Β	34
3.5	Συστάσεις για εμβολιασμό σε ομάδες υψηλού κινδύνου	35
3.6	Συστάσεις για άτομα που ήρθαν σε στενή επαφή με πάσχοντες	37
3.6.1	<i>Μέτρα ελέγχου στο άμεσο περιβάλλον του κρούσματος</i>	37
3.6.2	<i>Εμβολιασμός</i>	37
3.7	Μέτρα ελέγχου για την αντιμετώπιση επιδημικών εξάρσεων	38
3.8	Συστάσεις για την αντιμετώπιση επιδημικών εξάρσεων	39
3.9	Προεμβολιαστικός ορολογικός έλεγχος	40
3.10	Μεταεμβολιαστικός ορολογικός έλεγχος	40
3.11	Παρενέργειες εμβολίου	40
3.12	Αντενδείξεις εμβολιασμού	41
3.13	Εμβολιαστικό πρόγραμμα για την ηπατίτιδα Α	41
3.13.1	<i>Στις Η.Π.Α.</i>	41
3.13.2	<i>Στην Ελλάδα</i>	42
3.14	Διατήρηση του εμβολίου	43
3.15	Χρήση ανοσοσφαιρίνης μετά από έκθεση στον ιό	44
3.16	Επιδημιολογική επιτήρηση- καταγραφή περιστατικών	45
4	ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Α ΚΑΙ ΧΕΙΡΙΣΤΕΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ	47
4.1	Διεθνή δεδομένα	47
4.2	Ελληνικά δεδομένα	52
5	ΦΑΡΜΑΚΟΟΙΚΟΝΟΜΙΑ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Α	54
6	ΣΥΖΗΤΗΣΗ- ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	55
7	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	56

Πρόλογος

Η ηπατίτιδα Α είναι μια νόσος με παγκόσμια επίπτωση. Έχει παρατηρηθεί ότι σε πολλές επιδημικές εξάρσεις ηπατίτιδας Α σημαντικό ρόλο παίζουν και οι χειριστές τροφίμων. Με την παρούσα θα επιχειρήσω να συνοψίσω την έκταση του προβλήματος των τροφιμογενών επιδημιών ηπατίτιδας Α, στις οποίες εμπλέκονται χειριστές τροφίμων. Παράλληλα θα εξετάσω τους τρόπους αντιμετώπισης και ελέγχου των επιδημικών εξάρσεων, με στόχο την εύρεση της βέλτιστης λύσης, προκειμένου να αποτραπεί η μετάδοση του ιού HAV από χειριστές τροφίμων στην κοινότητα.

1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Α

Οι ιογενείς ηπατίτιδες είναι ομάδα συστηματικών λοιμώξεων ιογενούς αιτιολογίας με κύρια εντόπιση το ήπαρ.

Οι ιοί που προκαλούν τη νόσο είναι τουλάχιστον πέντε. Πρόκειται για τον ιό Α, ο οποίος μεταδίδεται δια της πεπτικής οδού, τον ιό Β που μεταδίδεται κυρίως παρεντερικά με μεταγγίσεις μολυσμένου υλικού, τον μη Α- μη Β που σήμερα διαχωρίζεται στον C, ο οποίος μοιάζει από πλευράς μετάδοσης με τον Β, τον Ε που μοιάζει με τον Α και τέλος τον D, για τον πολλαπλασιασμό του οποίου είναι απαραίτητη η παρουσία του ιού τύπου Β. Άρα εμφανίζεται σε άτομα που πάσχουν ή έπασχαν από τον τύπο Β.

Η λοίμωξη την οποία προκαλούν οι παραπάνω ιοί, κυμαίνεται σε βαρύτητα από ελαφρά (συχνά μη εμφανή κλινικά), μέχρι κεραυνοβόλο ή και θανατηφόρο. Από πλευράς διάρκειας διακρίνεται σε οξεία και χρόνια.

1.1 Ιστορία

Οι πρώτες περιγραφές για την ηπατίτιδα Α αποδίδονται στον Ιπποκράτη. Εξάρσεις με ίκτερο, πιθανόν από ηπατίτιδα Α, έχουν αναφερθεί το 17^ο και 18^ο αιώνα, και έχουν ειδικότερα σχετισθεί με στρατιωτικές εκστρατείες.

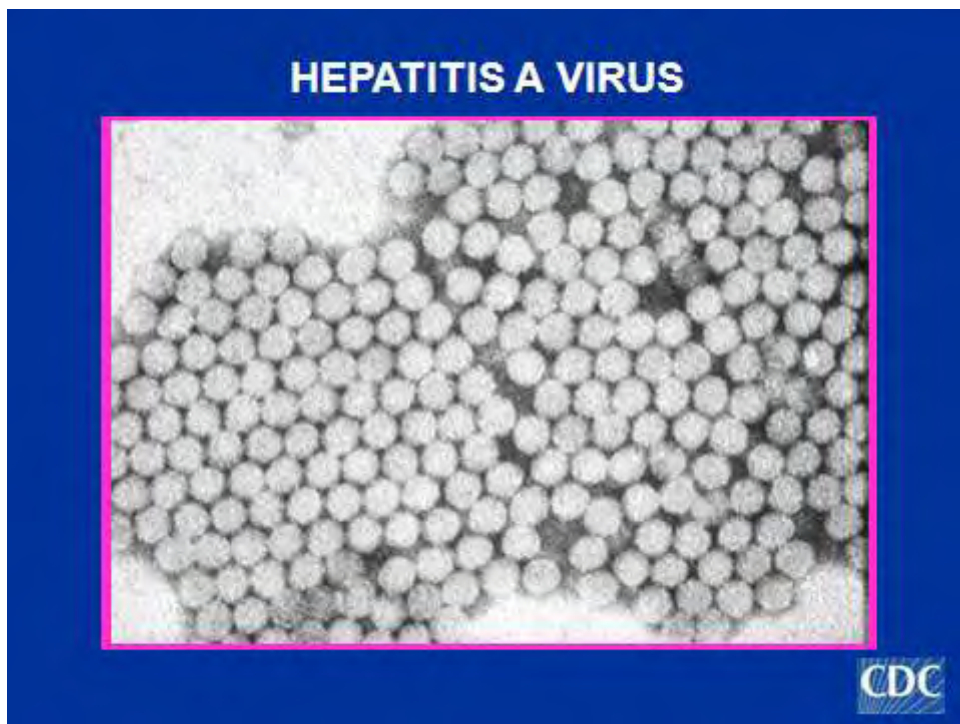
Η ανάπτυξη εργαστηριακών ορολογικών μεθόδων επέτρεψε τη διαφορική διάγνωση από την ηπατίτιδα Β.

Η ταυτοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Α, σε συνδυασμό με την ανάπτυξη εργαστηριακών ορολογικών μεθόδων μέτρησης των αντισωμάτων στη δεκαετία του 1970, βοήθησαν στη διαφοροποίηση της ηπατίτιδας Α από άλλους τύπους, μη ηπατίτιδας Β.

Η ηπατίτιδα Α είναι ο πιο συχνός τύπος ηπατίτιδας στις Η.Π.Α. Μέχρι πρόσφατα οι κύριες μέθοδοι για την πρόληψη από την ηπατίτιδα Α, ήταν η λήψη μέτρων υγιεινής και η παθητική ανοσοποίηση με τη χρήση ανοσοσφαιρίνης (IgG), η οποία παρέχει βραχυχρόνια προστασία. Εμβόλια για την ηπατίτιδα Α πήραν έγκριση το 1995 και το 1996 για χρήση σε άτομα ≥ 2 ετών και παρέχουν μακροχρόνια προστασία έναντι της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Α.

1.2 Ο ιός της ηπατίτιδας Α (HAV)

Το πρώτο ευρέως χρησιμοποιούμενο στέλεχος αναφοράς του HAV ταυτοποιήθηκε κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1960 και ο ιός έγινε ορατός για πρώτη φορά με τη μέθοδο της άνοσης ηλεκτρονικής μικροσκοπήσεως το 1973. Ακολούθησε η εμφάνιση μιας ευαίσθητης μεθόδου ανίχνευσης του ιού, των αντιγόνων και των αντισωμάτων, και η ανακάλυψη μεθόδων καλλιέργειας που προετοίμασε την ανακάλυψη του εμβολίου.



Εικόνα 1: Ο ιός της ηπατίτιδας Α στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο

πηγή: Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, USA ⁸⁶

<http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/slideset/hep06.gif>

Ο ιός της ηπατίτιδας Α αρχικά ταξινομήθηκε στους εντεροϊούς, σήμερα όμως τοποθετείται σε ένα δικό του γένος, το Hepatovirus μέσα στην οικογένεια των Picornaviridae, με βάση τα ιδιαίτερα βιοχημικά, βιοφυσικά και βιομοριακά στοιχεία του ⁴⁵.

Στους πικορναϊούς περιλαμβάνονται οι ανθρώπινοι εντεροϊοί (συμπεριλαμβανομένου και του ιού της πολιομυελίτιδας), οι ρινοϊοί και οι αφθοϊοί που προκαλούν φλεγμονή του στόματος και των ποδιών των αρτιοδακτύλων θηλαστικών. Στον πίνακα που ακολουθεί περιγράφονται τα γενικά χαρακτηριστικά του ιού της ηπατίτιδας Α.

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά του ιού της ηπατίτιδας Α

Βίριο ώριμο ιικό σωματίδιο	Χωρίς περίβλημα (έλυτρο), γυμνό σφαιρικό, με συμμετρία σφαιρική
Διάμετρος	27- 28nm
Νουκλεϊνικό οξύ	Γραμμικό μονόκλωνο θετικής ποικιλότητας γένωμα RNA- περίπου 7.500 νουκλεοτίδια
Πυκνότητα στο χλωριούχο καΐσιο	1,32- 1,34/cm ³ (ώριμα ιικά σωματίδια)
Μοριακό βάρος Πρωτεΐνες ιού (VPs)	2,25x10 ⁶ VP1: 32.800, VP2: 24.800, VP3: 27.300, VP4: 2.500

1.2.1 Δομή του HAV

Το καψίδιο

Η δομή του σωματιδίου του ιού είναι παρόμοια με εκείνη των άλλων πικορναϊών. Δεν περιβάλλεται από περίβλημα (έλυτρο) και το εικοσαεδρικό εξωτερικό περίβλημα (καψίδιο) αποτελείται από τέσσερις ιικές πρωτεΐνες (VPs): πέντε μόρια κάθε πρωτεΐνης σχηματίζουν μια πενταμερή μονάδα, και δώδεκα πενταμερείς μονάδες συνενώνονται και σχηματίζουν το καψίδιο, του οποίου η διάμετρος είναι περίπου 27 nm.

Το γένωμα

Το γονιδίωμα του HAV είναι γραμμικό μονόκλωνο θετικής πολικότητας RNA, μήκους περίπου 7.500 νουκλεοτιδίων. Κωδικοποιεί την σύνθεση μίας μονής πολυπεπτιδικής αλυσίδας που αποτελείται από 2.200 περίπου αμινοξέα, και διασπάται στις μη δομικές πρωτεΐνες του ιού και στα πρόδρομα πρωτεϊνικά μόρια των δομικών πρωτεϊνών του ιού.

Η ικανότητα του HAV να διασπείρεται ευρέως εξηγείται εν μέρει από την ιδιαίτερη ανθεκτικότητά του στην αδρανοποίηση από τις συνήθεις συνθήκες του περιβάλλοντος.

Η ύπαρξη μόνο ενός πολύ σταθερού αντιγονικού τύπου του HAV έχει μεγάλη σημασία για την ανάπτυξη εμβολίου, καθώς υποδεικνύει ότι ένα εμβόλιο μπορεί να παρέχει προστασία σε ολόκληρο τον κόσμο και να χρησιμοποιείται για μακρά χρονική περίοδο.

Πίνακας 2: Χαρακτηριστικά του ιού της ηπατίτιδας Α

Σταθερότητα	
Ο HAV είναι σταθερός	<ul style="list-style-type: none"> • σε θερμοκρασία 56°C για 30 λεπτά • σε θερμοκρασία δωματίου για 1 εβδομάδα • σε αποξηραμένα κόπρανα σε θερμοκρασία 25°C για 30 ημέρες • σε συνθήκες pH3 σε θερμοκρασία δωματίου για 3 ώρες • στην κατεργασία με αιθέρα, με φρέον και με χλωροφόρμιο • στα οστρακοειδή, στο θαλασσινό και στο γλυκό νερό για αρκετούς μήνες
Η μολυσματικότητα μπορεί να μειωθεί	<ul style="list-style-type: none"> • με θέρμανση σε θερμοκρασία 60°C επί 12 ώρες • με κατεργασία με φορμαλδεΰδη (1: 350) σε θερμοκρασία δωματίου επί 1 ώρα • με κατεργασία με χλώριο (0,5-1,0 mg HOCl/ l) επί 1 ώρα
Ο HAV μπορεί να αδρανοποιηθεί	<ul style="list-style-type: none"> • με θέρμανση σε θερμοκρασία 70°C επί 4 λεπτά • με τοποθέτηση σε αυτόκλειστο σε θερμοκρασία 121°C επί 30 λεπτά • με υπεριώδη ακτινοβολία, ιδιαίτερα στις υψηλές θερμοκρασίες, ή με β-προπιονολακτόνη • με κατεργασία με φορμαλδεΰδη (1: 4.000) σε θερμοκρασία 37°C επί 3 ημέρες • με κατεργασία με χλώριο (1,5-2,5 mg HOCl/ l) επί 15 λεπτά • με κατεργασία με υπεροξικό οξύ (2%) σε θερμοκρασία δωματίου επί 4 ώρες

Αναδιπλασιασμός και ξενιστές
<p>Ο HAV μπορεί να αναπαραχθεί σε πολλά διαφορετικά κύτταρα πρωτίστων οργανισμών.</p> <p>Ο μοναδικός ιατρικά σημαντικός ξενιστής του HAV πιστεύεται ότι είναι ο άνθρωπος.</p>
Κυτταρική καλλιέργεια
<p>Ο HAV αποτελεί τον πρώτο ανθρώπινο ιό ηπατίτιδας ο οποίος αναπαράχθηκε σε ιστική καλλιέργεια.</p> <p>Η ανακαλλιέργεια βελτιώνει την ικανότητα του ιού να αναδιπλασιάζεται σε καλλιέργεια και μειώνει την λοιμογόνο ισχύ του. Τα στελέχη τα οποία έχουν απομονωθεί από καλλιέργειες έχουν αξιολογηθεί ως πιθανά εμβόλια.</p>
Αντιγονική σύσταση και ποικιλομορφία
<p>Υπάρχει μόνο ένας γνωστός ορότυπος του HAV. Υπάρχει γενετική σταθερότητα όσον αφορά αυτήν την αντιγονική ομοιογένεια. Η δομή του ιού πρέπει να διατηρείται (π.χ. με τη χρήση ζωντανού εξασθενημένου ή νεκρού ιού) για την παρασκευή ενός αποτελεσματικού εμβολίου.</p>

1.3 Παθογένεια

1.3.1 Έκθεση στον HAV και αναδιπλασιασμός του ιού

Ο ιός συνήθως εισέρχεται στον οργανισμό με τη λήψη μολυσμένων με κόπρανα τροφών, μετάδοση όμως του ιού με το αίμα ή με προϊόντα αίματος έχει επίσης αναφερθεί. Ο επακόλουθος μηχανισμός ανάπτυξης της ηπατίτιδας δεν είναι γνωστός αλλά πιστεύεται ότι:

- Ο HAV ο οποίος εισέρχεται στον οργανισμό είναι ανθεκτικός στο όξινο περιεχόμενο του στομάχου και πολλαπλασιάζεται αρχικά στο έντερο
- Μετά τον αναδιπλασιασμό, ο ιός φτάνει στο ήπαρ, διεισδύει στα ηπατοκύτταρα όπου και αναδιπλασιάζεται σε μεγαλύτερη κλίμακα
- Από τα μολυσμένα ηπατοκύτταρα ο HAV εμφανίζεται στα κόπρανα, ενώ παράλληλα αναπτύσσεται και ιαιμία

Είναι επίσης πιθανόν σε αντίθεση με τους εντεροϊούς, να πολλαπλασιάζεται μόνο στο ήπαρ και όχι στο έντερο. Στην εικόνα 2 φαίνεται η αλληλουχία των συμβαμάτων που ακολουθούν τη μόλυνση από HAV.



Εικόνα 2: Συμβάματα που ακολουθούν τη μόλυνση με HAV

1.3.2 Βλάβη του ήπατος

Η βλάβη του ήπατος επί ηπατίτιδας Α είναι όμοια με τις αντίστοιχες βλάβες που παρατηρούνται στις άλλες μορφές οξείας ηπατίτιδας. Τα παρεγχυματικά κύτταρα και οι πυρήνες τους διογκώνονται με ταυτόχρονη διήθηση και καταστροφή της αρχιτεκτονικής των ηπατικών δοκίδων. Ακολουθεί διήθηση του ήπατος με μονοπύρηννα φλεγμονώδη κύτταρα. Τα χοληφόρα σωληνάκια, διαρρηγνύονται και διευρύνονται τα πυλαία διαστήματα. Σε λίγους ασθενείς εμφανίζονται περιοχές νέκρωσης, οι οποίες προσβάλλουν α) τις κεντρικές και ενδιάμεσες ζώνες των ηπατικών λοβίων (υπομαζική νέκρωση), β) ολόκληρα τα λοβία (μαζική νέκρωση), η οποία και εξελίσσεται σε κεραυνοβόλο ηπατίτιδα και θάνατο.

Υπάρχουν στοιχεία ότι ο HAV μόνος του δεν μπορεί να προκαλέσει αυτές τις κυτταροπαθολογοανατομικές βλάβες του ήπατος και ότι σε μεγάλο βαθμό είναι υπεύθυνοι οι ίδιοι οι κυτταρικοί ανοσολογικοί μηχανισμοί του ασθενούς.

1.3.3 Επώαση

Ο χρόνος επώασης της ηπατίτιδας Α είναι 2- 7 εβδομάδες (μέσος όρος 4 εβδομάδες). Πειράματα σε πρῶτιστα, με εξαίρεση τους ανθρώπους, έχουν δείξει ότι ο χρόνος επώασης εξαρτάται από τη ποσότητα των ιικών σωματιδίων. Όσο μεγαλύτερη η ποσότητα των ιών τόσο μικρότερος ο χρόνος επώασης.

1.4 Κλινική εικόνα

Οι οξείες λοιμώξεις οι οποίες προκαλούνται από τους διάφορους ιούς ηπατίτιδας και ηπατοτρόπους ιούς ακολουθούν παρόμοια πορεία με αποτέλεσμα να είναι δύσκολη η διάκρισή τους, εκτός εάν αυτή βασιστεί σε επιδημιολογικά δεδομένα ή ορολογικές δοκιμασίες.

Τυπικά, υπάρχουν τέσσερις φάσεις:

- χρόνος επώασης
- πρόδρομη ή προ-ικτερική φάση
- ικτερική φάση
- φάση ανάρρωσης

Εντούτοις, πολλοί ασθενείς είτε είναι τελείως ασυμπτωματικοί ή δεν παρουσιάζουν κανένα τυπικό σύμπτωμα το οποίο να υποδηλώνει ηπατίτιδα.

Η *ηλικία* αποτελεί τον πιο σημαντικό παράγοντα ο οποίος επηρεάζει τη βαρύτητα της νόσου: στα μικρά παιδιά, η ηπατίτιδα Α είναι συνήθως ήπια χωρίς την εμφάνιση ίκτερου (ανικτερική μορφή). Στους ενήλικες η νόσος είναι γενικά βαρύτερης μορφής, με ταυτόχρονη ύπαρξη ίκτερου και μεγαλύτερης διάρκειας.

Πίνακας 3: Η κλινική εικόνα της ηπατίτιδας Α σε σχέση με την ηλικία του ασθενούς

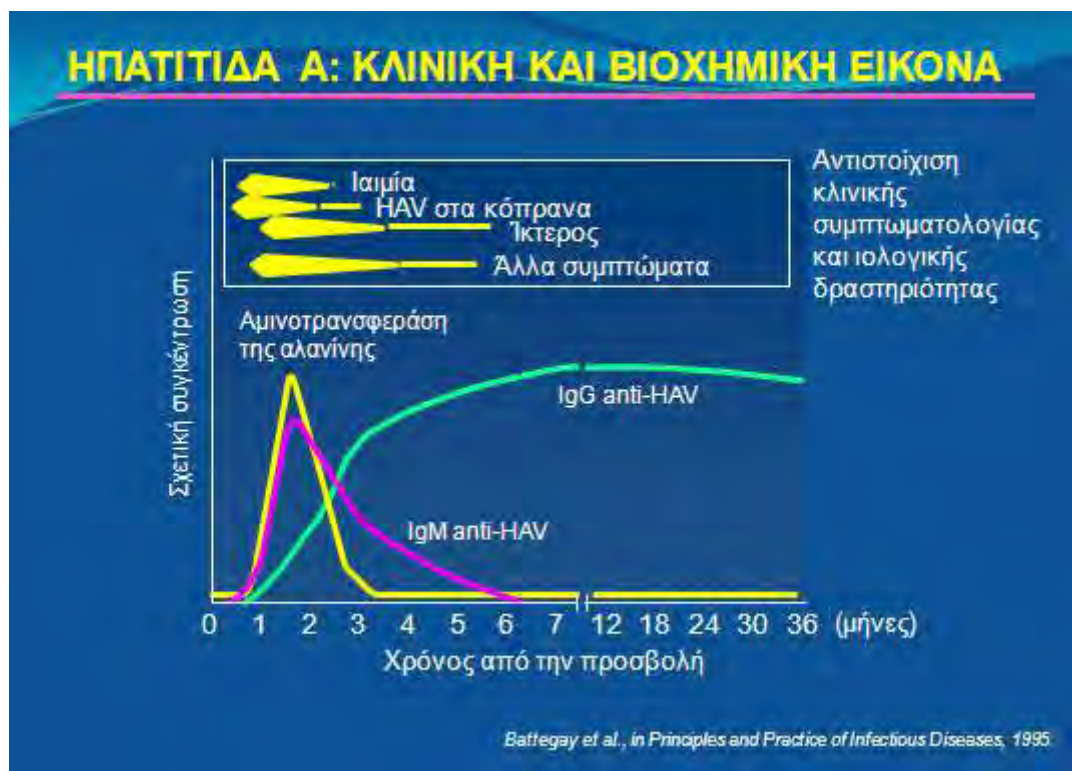
	Ανικτερική ή ασυμπτωματική μορφή	Ικτερική μορφή
Παιδιά (<5 ετών)	90- 95%	5- 10%
Ενήλικοι	25- 50%	50- 75%

1.4.1 Σημεία και συμπτώματα

Στους ασυμπτωματικούς ασθενείς, η νόσος συνήθως εισβάλλει αιφνίδια με μη τυπικά συμπτώματα, όπως πυρετό, κακουχία, ανορεξία, ναυτία, διάρροια, έμετο και κοιλιακό άλγος. Μετά από 1-7 ημέρες εμφανίζονται τυπικά σημεία και συμπτώματα, τα οποία περιλαμβάνουν:

- υπέρχρωση ούρων, η οποία οφείλεται στην παρουσία χολερυθρίνης
- ίκτερο
- κνησμό, σύμπτωμα το οποίο οφείλεται στη μειωμένη απέκκριση χολερυθρίνης (χολόσταση)
- αποχρωματισμό των κοπράνων
- διόγκωση του ήπατος και ορισμένες φορές και του σπλήνα
- αύξηση των επιπέδων στον ορό των ηπατικών ενζύμων, της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT) και της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST)

Η διάρκεια των συμπτωμάτων γενικά κυμαίνεται από 2 εβδομάδες έως και 2 μήνες, αν και μπορεί να φτάσει τους 4 μήνες σε ποσοστό έως 15% των ενηλίκων. Στην εικόνα 3 απεικονίζονται οι κύριες κλινικές, ιολογικές και ορολογικές μεταβολές οι οποίες συμβαίνουν κατά τη διάρκεια μίας τυπικής λοίμωξης ηπατίτιδας Α.



Εικόνα 3: Κύριες κλινικές, ιολογικές και ορολογικές μεταβολές κατά τη διάρκεια μιας τυπικής λοιμώξεως ηπατίτιδας Α

1.5 Επιπλοκές

Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι η ηπατίτιδα Α μπορεί να μεταπέσει σε χρόνια φάση. Εντούτοις, πολλές φορές ακολουθούν επιπλοκές όπως χολόσταση μακράς διάρκειας και υποτροπιάζοντα επεισόδια, σπάνια εξωηπατικές εκδηλώσεις (π.χ. εξανθήματα, άλγος στις αρθρώσεις) και χρόνια αυτοάνοση ηπατίτιδα. Υποτροπή της ηπατικής φλεγμονής έχει αναφερθεί στο 20% των περιπτώσεων. Η κεραυνοβόλος ηπατίτιδα, η οποία χαρακτηρίζεται από βαριάς μορφής ίκτερο και ηπατική ανεπάρκεια, αποτελεί μια σπάνια επιπλοκή της ηπατίτιδας Α. Ακολουθεί σε μερικές μέρες ηπατικό κώμα και θάνατος. Η θνητότητα συσχετίζεται με την ηλικία του ασθενούς και τα ποσοστά επιβίωσης είναι χαμηλά στους ασθενείς ηλικίας άνω των 50 ετών.

Πίνακας 4: Δηλωμένες περιπτώσεις και θάνατοι από ηπατίτιδα Α Η.Π.Α., 1983-87
26

Ηλικία	Περιπτώσεις-Αριθμός	%	Θάνατοι-αριθμός	%	Δείκτης θνητότητας/ 1000
<5	6.125	5,3	9	2,4	1,50
5-14	22.548	19,5	1	0,3	0,04
15-29	49.642	43,0	28	7,3	0,57
30-49	26.961	23,3	67	17,6	2,50
>49	10.235	8,8	276	72,4	27,0

Ποσοστό 28% των ασθενών έπασχαν από χρόνια ηπατική νόσο (π.χ. μη-αλκοολική ηπατίτιδα) και ποσοστό 7% έπασχαν ταυτόχρονα από HBV λοίμωξη.

1.6 Εργαστηριακή διάγνωση

Τα συμπτώματα της οξείας ηπατίτιδας Α είναι παρόμοια με εκείνα άλλων ιογενών ηπατίτιδων και είναι απαραίτητος ο ορολογικός έλεγχος για την ανίχνευση IgM αντισωμάτων (IgM anti-HAV), έτσι ώστε να τεκμηριωθεί η διάγνωση. Στο εμπόριο υπάρχουν διάφορες μέθοδοι για την ανίχνευση των αντισωμάτων IgM και των ολικών αντισωμάτων, (IgM και IgG), στον ορό. Τα αντισώματα IgM, συνήθως ανιχνεύονται 5 έως 10 ημέρες πριν την εμφάνιση των συμπτωμάτων και οι συγκεντρώσεις τους μειώνονται σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα, μέσα σε 6 μήνες μετά τη λοίμωξη, στους περισσότερους ασθενείς^{27, 67, 68}.

Εντούτοις έχουν αναφερθεί περιστατικά ασθενών που ήταν θετικοί για IgM anti-HAV, περισσότερο από ένα χρόνο μετά τη λοίμωξη^{28-- 30}.

Τα IgG αντισώματα ανιχνεύονται στον ορό μετά τα IgM, παραμένουν δε ανιχνεύσιμα για πολλά χρόνια και προσδίδουν ανοσία εφ' όρου ζωής. Εξετάζονται για τη διάγνωση παρελθούσας λοίμωξης και για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας του εμβολίου. Οι εμπορικά διαθέσιμες μέθοδοι δεν αναζητούν μόνο anti-HAV IgG, αλλά ολικά anti-HAV αντισώματα (IgM και IgG). Η παρουσία ολικού anti-HAV και η απουσία IgM anti-HAV θέτουν τη διάγνωση της παρελθούσας λοίμωξης. Η ευαισθησία του ολικού anti-HAV δεν είναι αρκετή έτσι ώστε ένα ποσοστό εμβολιασμένων φαίνεται να χάνει τα αντισώματα, ιδίως μετά την πάροδο μερικών ετών από τον εμβολιασμό³¹.

Σε άτομα που είναι οροθετικά στα ολικά αντισώματα, (IgM και IgG) και αρνητικά στα IgM anti-HAV, υπάρχει η ένδειξη για ύπαρξη ανοσίας από προηγούμενα

λοίμωξη ή από εμβολιασμό.

1.7 Θεραπεία

Επειδή δεν υπάρχει καμία ειδική θεραπεία για τη HAV λοίμωξη, η θεραπεία θα πρέπει να είναι υποστηρικτική. Η ενδοноσοκομειακή νοσηλεία των ασθενών με ηπατίτιδα Α συνήθως δεν είναι απαραίτητη, εκτός από τις σοβαρές περιπτώσεις. Η διάρκεια της ηπατίτιδας Α μπορεί να είναι παρατεταμένη ακόμη και σε νέους ενήλικες με ελεύθερο ιατρικό ιστορικό και μπορεί να οδηγήσει σε μακρόχρονη περίοδο απουσίας από την εργασία. Σε μια μελέτη 92 ασθενών με ηπατίτιδα Α στη Γαλλία, ο μέσος όρος απουσίας από την εργασία ανέρχονταν σε 35 εργάσιμες ημέρες για κάθε επεισόδιο ηπατίτιδας Α και για ορισμένους ασθενείς ο χαμένος χρόνος εργασίας ήταν 100 εργάσιμες ημέρες ανά επεισόδιο ¹¹⁴.

2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Α

2.1 Επίπτωση

Η ηπατίτιδα Α απαντάται σε ολόκληρο τον κόσμο. Όπως και οι άλλες εντερικές λοιμώξεις αποτελεί τυπικό, σχεδόν υποχρεωτικό νόσημα της παιδικής ηλικίας μέχρι τα μέσα της δεκαετίας του 1960, το οποίο συνδέεται με τον υψηλό συγχρωτισμό και τις κακές συνθήκες υγιεινής. Στη συνέχεια, η βελτίωση των κοινωνικοοικονομικών συνθηκών επέφερε σημαντικές αλλαγές στην επιδημιολογία της νόσου. Στις ανεπτυγμένες χώρες με υψηλό επίπεδο ποιότητας πόσιμου νερού και σωστής επεξεργασίας των αστικών λυμάτων, η επίπτωση της ηπατίτιδας Α παρουσιάζει φθίνουσα πορεία. Εντούτοις, οι περιπτώσεις λοίμωξης που καταγράφονται είναι συχνά περισσότερο σοβαρές καθώς η λοίμωξη έχει μετατοπισθεί στον ενήλικο πληθυσμό.



Εικόνα 4: Δηλωμένα περιστατικά με ηπατίτιδα Α, Η.Π.Α., πηγή: CDC²⁶

Με βάση τον επιπολασμό της HAV λοίμωξης- οροθετικότητα των αντισωμάτων έναντι του ιού, υπάρχουν περιοχές *υψηλής, μέσης* και *χαμηλής* ενδημικότητας. Σε μια χώρα είναι δυνατόν να υπάρχουν περισσότερα από ένα είδη ενδημικότητας, εξαιτίας διαφορετικών ομάδων πληθυσμού σε διαφορετικές περιοχές αυτής.

Στον τύπο της *υψηλής* ενδημικότητας, που ανήκουν οι πιο φτωχές χώρες με κακές συνθήκες υγιεινής, τα περισσότερα άτομα προσβάλλονται από τα πρώτα χρόνια της ζωής τους έως 9 ετών και έτσι μετά την ηλικία αυτή, η καμπύλη επιπολασμού φτάνει σε εξαιρετικά υψηλά επίπεδα και όλος ο πληθυσμός ουσιαστικά, μετά τα πρώτα παιδικά του χρόνια, είναι προστατευμένος από την ηπατίτιδα Α, με αντισώματα που αποκτήθηκαν μετά από λοίμωξη, συνήθως υποκλινική. Στις περιοχές αυτές οι λοιμώξεις συμβαίνουν στην παιδική ηλικία, είναι συνήθως ασυμπτωματικές και αυτό εξηγεί το γιατί η κλινική νόσηση δεν αποτελεί πρόβλημα για αυτές τις χώρες. Οι επισκέπτες των χωρών αυτών όμως, όντας επίνοσοι, αντιμετωπίζουν ιδιαίτερο κίνδυνο για μόλυνση.

Στις χώρες με *ενδιάμεση* ενδημικότητα, η μετάδοση συμβαίνει κυρίως από άτομο σε άτομο, συχνά με εξάρσεις, σε κυκλικά διαστήματα. Πολλά άτομα διαφεύγουν της λοίμωξης στην παιδική ηλικία κι έτσι ένα σχετικά μεγάλο ποσοστό ενηλίκων είναι επίνοσο. Το αποτέλεσμα αυτής της μετακίνησης της ηλικιακής καμπύλης

επίνοσων ατόμων προς μεγαλύτερες ηλικίες έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση εμφάνισης κλινικών λοιμώξεων και την αύξηση της νοσηρότητας.

Στις περιοχές με *χαμηλή* ενδημικότητα η νόσος συμβαίνει συνήθως σε εφήβους και ενήλικες ομάδων υψηλού κινδύνου (π.χ. ταξιδιώτες προς περιοχές υψηλής ή ενδιάμεσης ενδημικότητας, χρήστες ναρκωτικών ουσιών κ.τ.λ.) ^{1,2}.

Η Ελλάδα, με βάση τις μελέτες της δεκαετίας του '60, αρχικά κατατασσόταν στις χώρες υψηλής ενδημικότητας. Η βελτίωση του κοινωνικοοικονομικού επιπέδου του πληθυσμού και η βελτίωση των υγειονομικών παροχών, καθώς και των συνθηκών ύδρευσης και αποχέτευσης, επέφεραν αλλαγή στον επιδημιολογικό χάρτη της Ελλάδας καθιστώντας την χώρα χαμηλής ενδημικότητας όσον αφορά τα άτομα ηλικίας κάτω των 40 ετών ³. Παρόλα αυτά, υπάρχουν ομάδες πληθυσμού που ζουν κάτω από ιδιαίτερες συνθήκες, όπως οι αθίγγανοι ή οι κλειστές μουσουλμανικές κοινότητες της Θράκης, οι οποίες αντιμετωπίζουν μεγαλύτερο ποσοστό νοσηρότητας, λόγω των συνθηκών διαβίωσης.

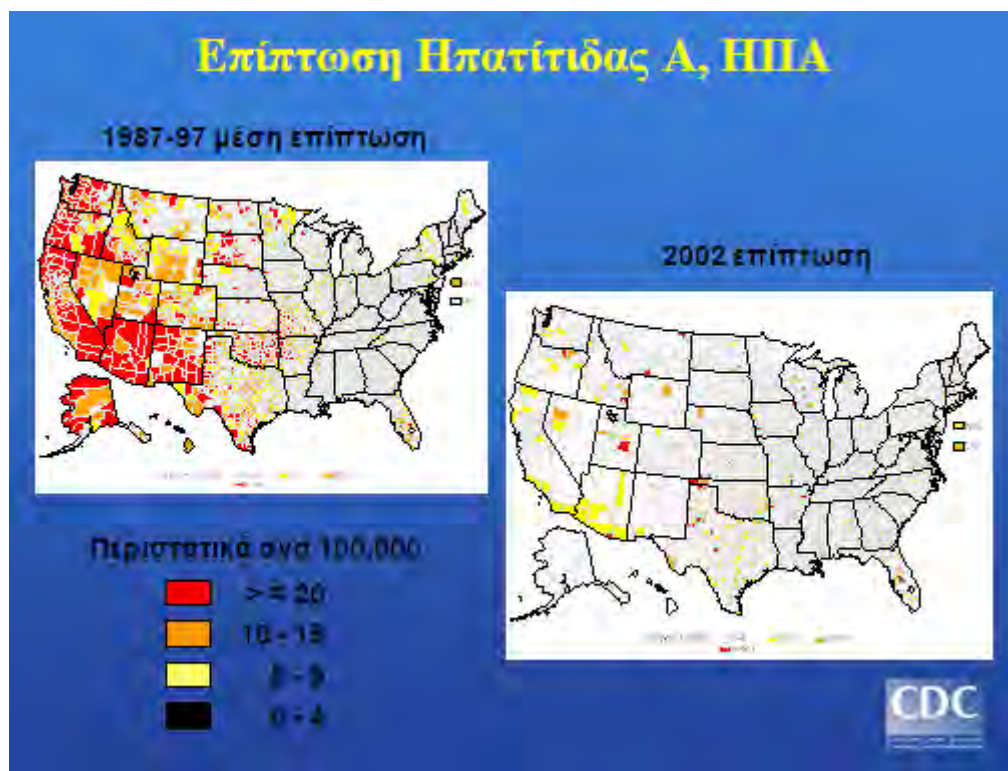
Τα τελευταία έτη έχει αναφερθεί μείωση των HAV αντισωμάτων στον ορό στην Αγγλία, την Ισπανία, την Ταϊλάνδη, την Ιταλία και σε άλλες χώρες.

Στο χάρτη που ακολουθεί (εικόνα 5), μπορεί κανείς να δει την κατανομή της λοίμωξης από ηπατίτιδα Α, σε παγκόσμιο επίπεδο. Όπως φαίνεται, οι Σκανδιναβικές χώρες έχουν τη χαμηλότερη ενδημικότητα της νόσου, η Βόρειος Αμερική, η Ωκεανία, η Δυτική Ευρώπη, συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας, παρουσιάζουν χαμηλή ενδημικότητα, ενώ η Αφρική, η Κεντρική Αμερική και η Εγγύς Ανατολή καθώς και τμήμα της Άπω Ανατολής, εμφανίζουν την υψηλότερη ενδημικότητα.

Στην εικόνα 6 φαίνεται η μέση επίπτωση στις Η.Π.Α. σε δύο διαφορετικές χρονικές περιόδους, τη δεκαετία 1987- 1997 και το 2002.



Εικόνα 5: Παγκόσμια γεωγραφική κατανομή ηπατίτιδας Α, πηγή: CDC²⁶



Εικόνα 6: Επίπτωση ηπατίτιδας Α, Η.Π.Α. 1987-1997 και 2002, πηγή: CDC²⁶

2.2 Επιπολασμός κατά ηλικία

Τρία κύρια πρότυπα επιπολασμού των HAV αντισωμάτων κατά ηλικία μπορούν να διακριθούν σε διαφορετικές χώρες και πληθυσμούς.

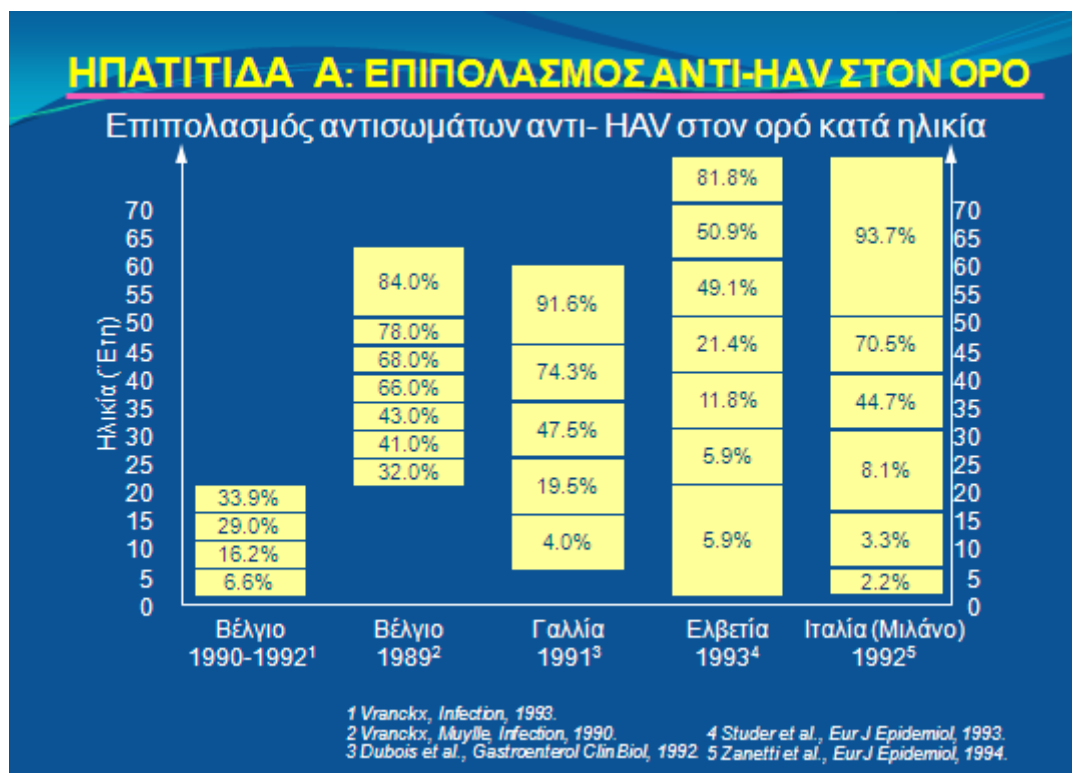
Το πρώτο αποτελεί γνώρισμα των αναπτυσσόμενων χωρών, ουσιαστικά το σύνολο του πληθυσμού εμφανίζει μια λοίμωξη (συνήθως υποκλινική και ανικτερική μορφή) πριν από την ηλικία των 10 ετών, και όλοι οι ενήλικοι είναι άνοσοι.

Το δεύτερο απαντάται σε ανεπτυγμένες χώρες και αντανakλά τη βελτίωση των συνθηκών διαβίωσης των τελευταίων δεκαετιών. Πολλοί μεγαλύτερης ηλικίας ενήλικοι και νεότεροι είναι άνοσοι, αλλά λιγότερα παιδιά εκτίθενται σήμερα στον HAV.

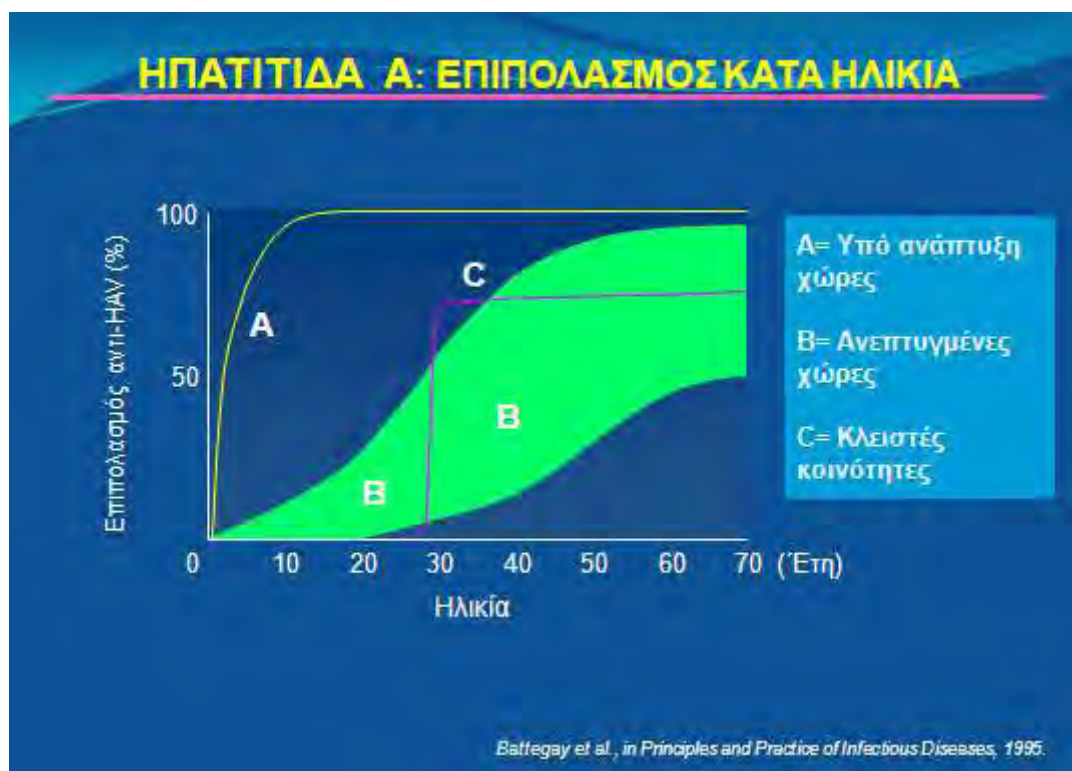
Το τρίτο πρότυπο είναι χαρακτηριστικό του επιπολασμού της ανίχνευσης αντισωμάτων σε κλειστές κοινωνίες στις οποίες μια επιδημία ηπατίτιδας Α έχει εκδηλωθεί στο παρελθόν. Όταν ο ιός διασπαρθεί μεταγενέστερα μέσα στην κοινωνία αυτή, η επιδημία θα περιοριστεί στα παιδιά τα οποία γεννήθηκαν μετά από την προηγούμενη επιδημία και στα ευαίσθητα άτομα τα οποία έγιναν μέλη αυτής της κοινωνίας μετά την προηγούμενη επιδημία.

Στις χώρες που υπάρχει σταθερή βελτίωση των συνθηκών υγιεινής και αποχέτευσης μέσα σε μια σειρά ετών, παρατηρείται τόσο μια αύξηση της μέσης ηλικίας νόσησης, όσο και μια μείωση της συνολικής συχνότητας της λοίμωξης. Το τελικό επιδημιολογικό πρότυπο είναι μεταξύ του πρώτου και του δεύτερου. Σε πολλές χώρες όλα αυτά τα πρότυπα μπορεί να συνυπάρχουν, δημιουργώντας ένα πολύπλοκο επιδημιολογικό πρότυπο HAV λοιμώξεως.

Ο επιπολασμός των HAV αντισωμάτων κατά ηλικία σε διάφορες ανεπτυγμένες χώρες, φαίνεται στις εικόνες που ακολουθούν:



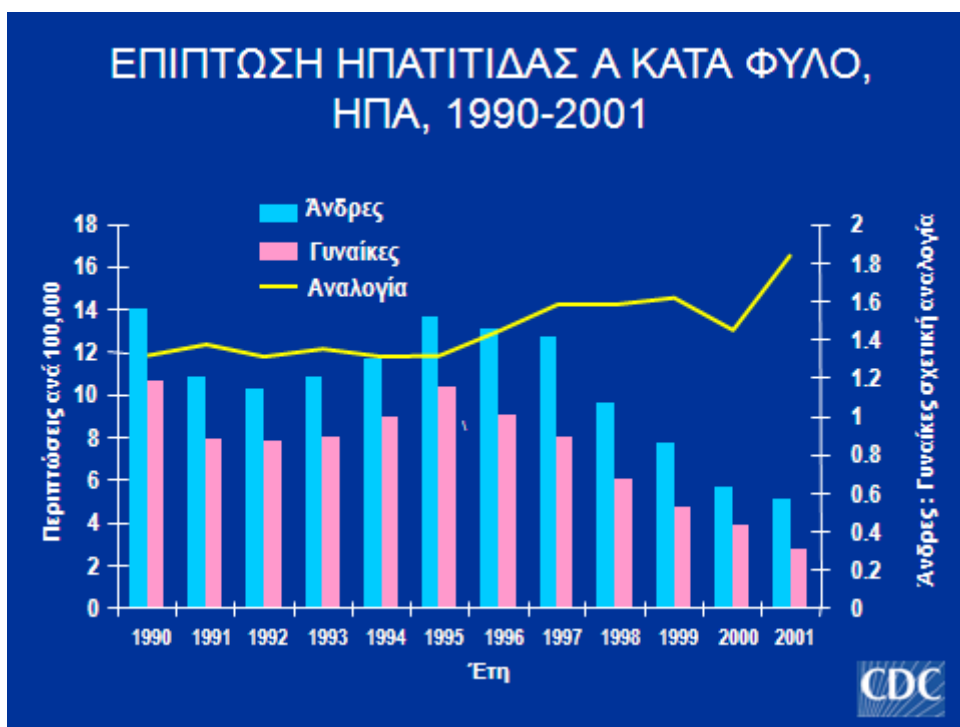
Εικόνα 7: Επιπολασμός HAV αντισωμάτων στον ορό κατά ηλικία



Εικόνα 8: Επιπολασμός HAV αντισωμάτων κατά ηλικία

2.3 Επίπτωση κατά φύλο

Κατά τη δεκαετία 1990- 2001 στις Η.Π.Α., η επίπτωση της ηπατίτιδας Α ήταν μεγαλύτερη στον ανδρικό, σε σχέση με το γυναικείο πληθυσμό, όπως φαίνεται και στην παρακάτω εικόνα.

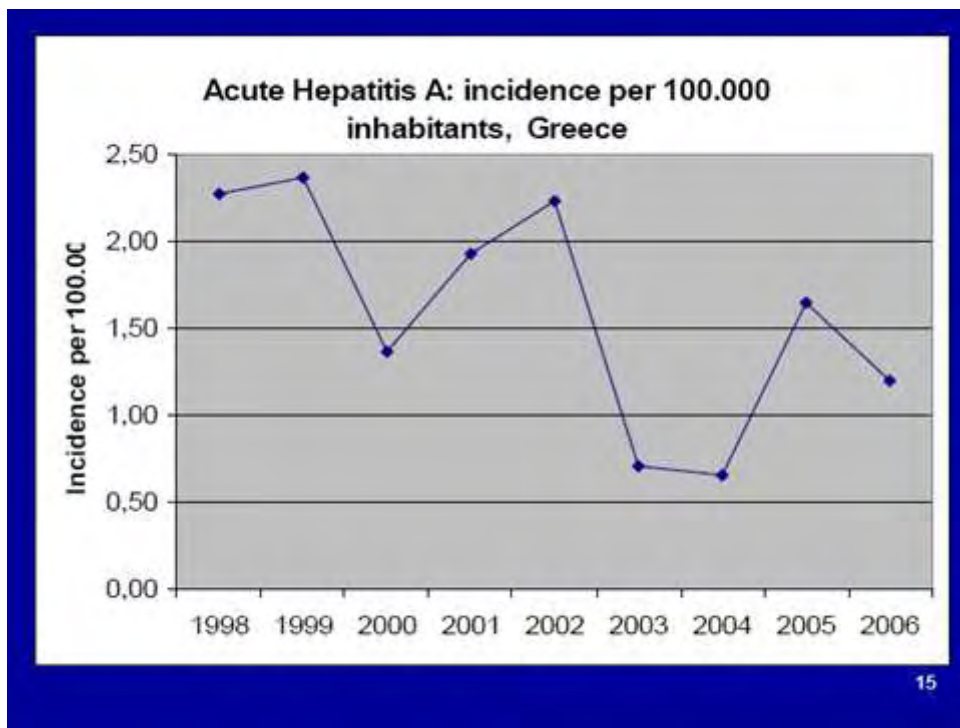


Εικόνα 9: Επίπτωση ηπατίτιδας Α κατά φύλο, Η.Π.Α., 1990- 2001, πηγή: CDC²⁶

Στην Ελλάδα ειδικότερα, από τα στοιχεία της υποχρεωτικής δήλωσης νοσημάτων στα πλαίσια της επιδημιολογικής επιτήρησης της οξείας ηπατίτιδας Α του ΚΕ.Ε.Λ, για τα έτη 1998- 2006, προκύπτουν τα εξής στοιχεία:

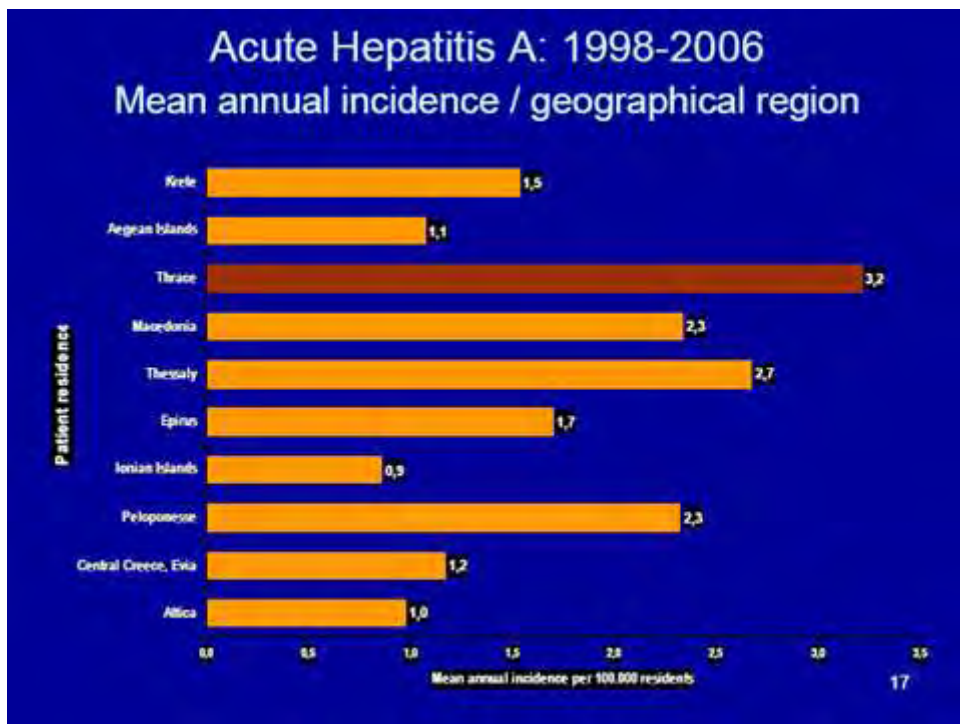
- Μέση επίπτωση 1,88 ανά 100.000 πληθυσμού (η ερμηνεία των δεδομένων αυτών πρέπει να γίνει με προσοχή λαμβάνοντας υπόψη τον παράγοντα της υποδήλωσης)
- Ο πιο συχνός παράγοντας κινδύνου στις περιπτώσεις που μελετήθηκαν επιδημικές εξάρσεις, ήταν η ενδοοικογενειακή, ή η από άτομο σε άτομο διασπορά
- Οι ειδικές πληθυσμιακές ομάδες (μουσουλμανικές μειονότητες, αθίγανοι κ.λ.π) αποτελούν πηγές διασποράς για τον υπόλοιπο πληθυσμό⁴

- Από στοιχεία επιπολασμού αντισωμάτων σε αιμοδοτικό πληθυσμό (ESEN-2) προκύπτει ότι σε σύνολο 1138 αιμοδοτών, 404 (35,5%) ήταν anti-HAV (+), η δε ηλικιακή κατανομή αυτών μαρτυρά ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των ατόμων <40 ετών είναι επίνοσο ⁵

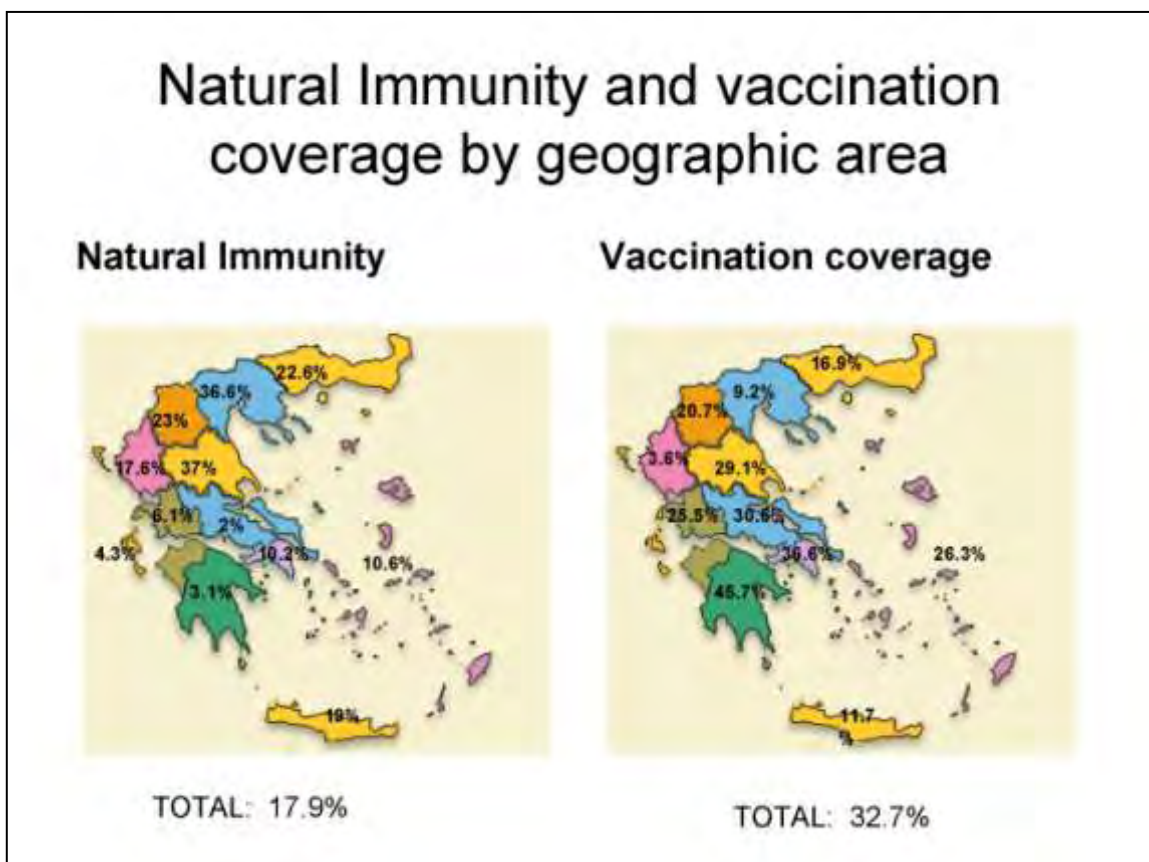


Εικόνα 10: Επίπτωση οξείας ηπατίτιδας Α ανά 100.000 πληθυσμού, Ελλάδα, 1998- 2006 ⁸⁷

Στις εικόνες που ακολουθούν παρουσιάζονται διάφορα στοιχεία σχετικά με την ηπατίτιδα Α για την Ελλάδα.

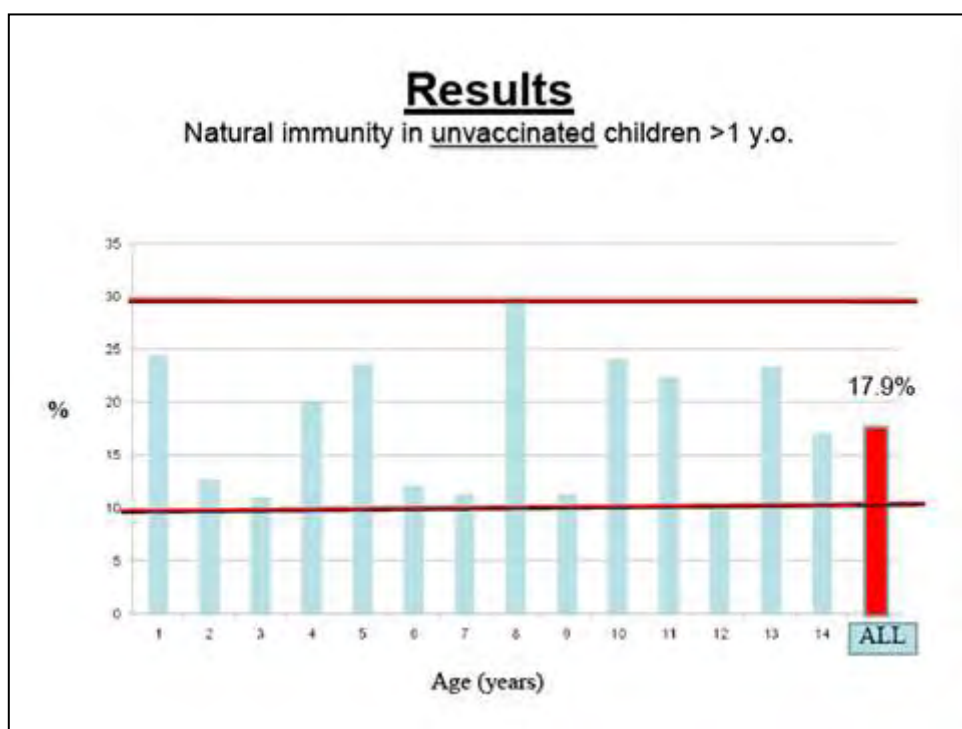


Εικόνα 11: Μέση ετήσια επίπτωση οξείας ηπατίτιδας Α ανά γεωγραφικό διαμέρισμα, Ελλάδα, 1998- 2006 ⁸⁷

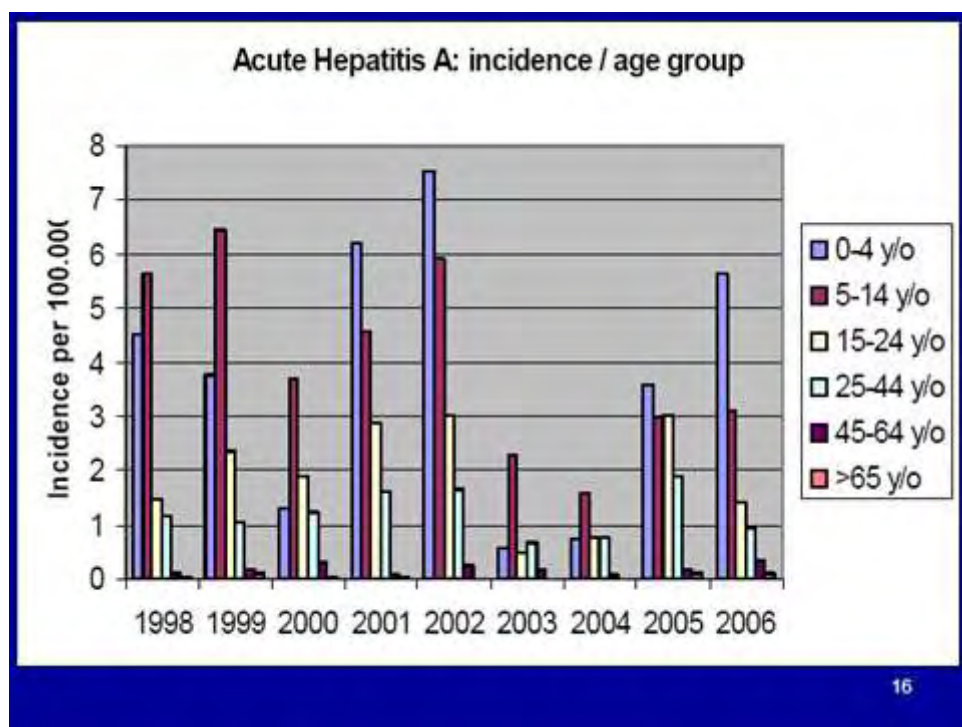


Εικόνα 12: Φυσική ανοσία και εμβολιαστική κάλυψη ανά γεωγραφικό

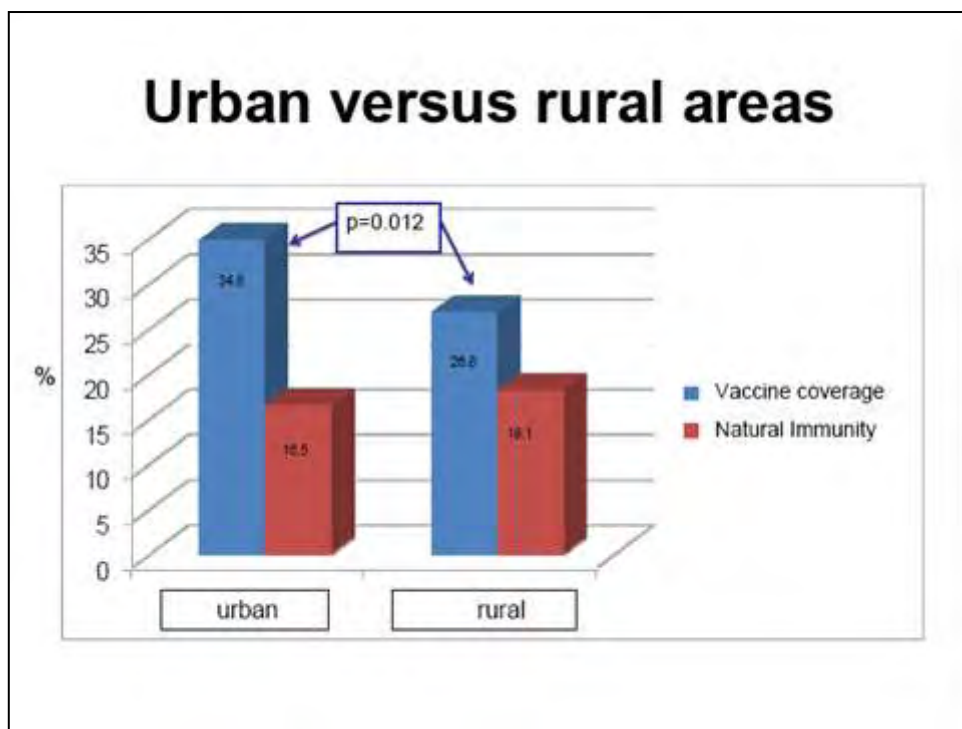
διαμέρισμα, Ελλάδα, 1998- 2006 ⁸⁷



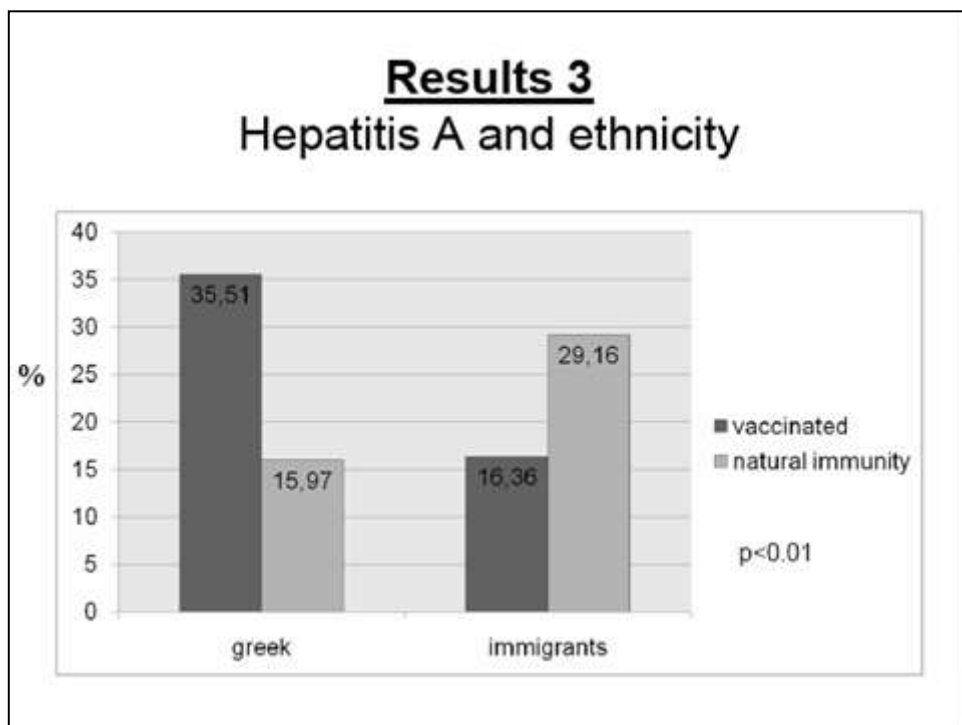
Εικόνα 13: Φυσική ανοσία σε ανεμβολίαστα παιδιά >1 έτους, Ελλάδα, 1998-2006 ⁸⁷



Εικόνα 14: Επίπτωση οξείας ηπατίτιδας Α ανά ηλικιακή ομάδα, Ελλάδα, 1998-2006 ⁸⁷



Εικόνα 15: Φυσική ανοσία και εμβολιαστική κάλυψη, σε αστικές και αγροτικές περιοχές, Ελλάδα, 1998- 2006 ⁸⁷



Εικόνα 16: Φυσική ανοσία και εμβολιαστική κάλυψη, σε Έλληνες και σε αλλοδαπούς, Ελλάδα, 1998- 2006 ⁸⁷

2.4 Αποθήκη

Ο άνθρωπος είναι η μόνη γνωστή αποθήκη του ιού της ηπατίτιδας Α. Με το πέρασμα του HAV από τα κατεστραμμένα κύτταρα στη χολή, εισέρχεται στο λεπτό έντερο και αποβάλλεται στα κόπρανα, 2- 3 εβδομάδες πριν έως και 1 εβδομάδα μετά την έναρξη του ίκτερου. Η ιαιμία συμβαίνει για χρονικό διάστημα που καθορίζεται από τη νόσο, και αρχίζει 25 ημέρες πριν από την εμφάνιση του ίκτερου. Τα προσβεβλημένα άτομα γίνονται ξενιστές του ιού κατά την διάρκεια αυτών των σταδίων της λοίμωξης.

2.5 Μετάδοση

Η στοματοπρωκτική οδός αποτελεί την κύρια οδό μεταδόσεως, ωστόσο μετάδοση μέσω μεταγγίσεων αίματος και προϊόντων αίματος (π.χ. ιντερλευκίνη 2, καλλιέργειες λεμφοκυττάρων, παράγοντας VIII) έχει αναφερθεί σε ορισμένες περιπτώσεις^{32, 33}. Η μετάδοση με τη στοματοπρωκτική οδό γίνεται κυρίως με τη στενή επαφή ατόμου με άτομο, ιδιαίτερα μέσα στο οικογενειακό περιβάλλον και στα ιδρύματα^{34, 35, 36}. Συχνά έχουν επίσης αναφερθεί επιδημίες από μολυσμένα τρόφιμα και νερό^{37, 38, 39}.

Αυτές συνήθως περιλαμβάνουν:

- οστρακοειδή από ύδατα μολυσμένα με λύματα, τα οποία καταναλώνονται ωμά ή όχι καλά ψημένα
- τρόφιμα τα οποία παρασκευάζονται χωρίς τις κατάλληλες συνθήκες υγιεινής και στη συνέχεια δεν μαγειρεύονται. Μια ευρεία ποικιλία τροφών έχουν ενοχοποιηθεί στις τροφιμογενείς επιδημίες, παραδείγματος χάριν το γάλα, ο χυμός πορτοκαλιού, τα χάμπουργκερ, τα μακαρόνια, οι κρέμες, τα γλυκά, οι φράουλες, το ψωμί και το χαβιάρι^{40, 41, 42, 50}

Η επιδημία ηπατίτιδας Α η οποία εκδηλώθηκε το 1988 στη Σαγκάη της Κίνας οφειλόταν στην κατανάλωση ωμών μυδιών και προσέβαλε περισσότερα από 300.000 άτομα⁸³.

Τροφιμογενείς επιδημίες από ηπατίτιδα Α δεν είναι πολύ συχνές στις Η.Π.Α. Όταν συμβαίνουν συνήθως σχετίζονται με την μόλυνση ενός τροφίμου, κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας φαγητού από μολυσμένο χειριστή τροφίμου. Ένας μόνο μολυσμένος χειριστής τροφίμου, μπορεί να μεταδώσει τον HAV σε δεκάδες

ή ακόμη και εκατοντάδες άτομα ^{40, 41, 42, 58- 61}.

Η πλειοψηφία των χειριστών τροφίμων με ηπατίτιδα Α δεν μεταδίδει τον ιό. Υπό αυτήν την έννοια οι χειριστές τροφίμων δεν βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για ηπατίτιδα Α λόγω της ενασχόλησής τους. Παρ' όλα αυτά, μεταξύ 40.000 ενηλίκων με ηπατίτιδα Α, που δηλώθηκαν ανάμεσα στο 1992- 2000 και των οποίων το επάγγελμα ήταν γνωστό, 8% ήταν χειριστές τροφίμων, και αυτό αντανakλά το μεγάλο αριθμό ατόμων που απασχολούνται στη βιομηχανία τροφίμων γενικότερα ³⁹. Η παρακολούθηση και αξιολόγηση μολυσμένων χειριστών τροφίμων με HAV, αποτελεί καθήκον για τα τμήματα δημόσιας υγείας. Το 1992, σε μία κοινή τροφιμογενή επιδημία στην οποία ενεπλάκησαν 43 άτομα, το εκτιμώμενο κόστος για ιατροφαρμακευτική αντιμετώπιση και έλεγχο της νόσου, ήταν περίπου \$ 800.000 ⁹⁶.

Τροφιμογενείς επιδημίες, ειδικά με φρέσκα κρεμμύδια και άλλα νωπά προϊόντα, τα οποία μολύνθηκαν πριν φτάσουν σε χώρους παρασκευής και εστίασης, έχουν αυξηθεί τα τελευταία χρόνια ^{29, 30, 99- 104}. Συχνά έχουν αναφερθεί επιδημίες που είχαν σχέση με ένα μεμονωμένο εστιατόριο, στο οποίο δε βρέθηκαν μολυσμένοι χειριστές τροφίμων σε ελέγχους που επακολούθησαν ^{97, 99, 104}.

2.6 Εποχική κατανομή

Δεν υπάρχουν παγκοσμίως αξιολογήσιμα στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι υπάρχει εποχικότητα στην επίπτωση της ηπατίτιδας Α.

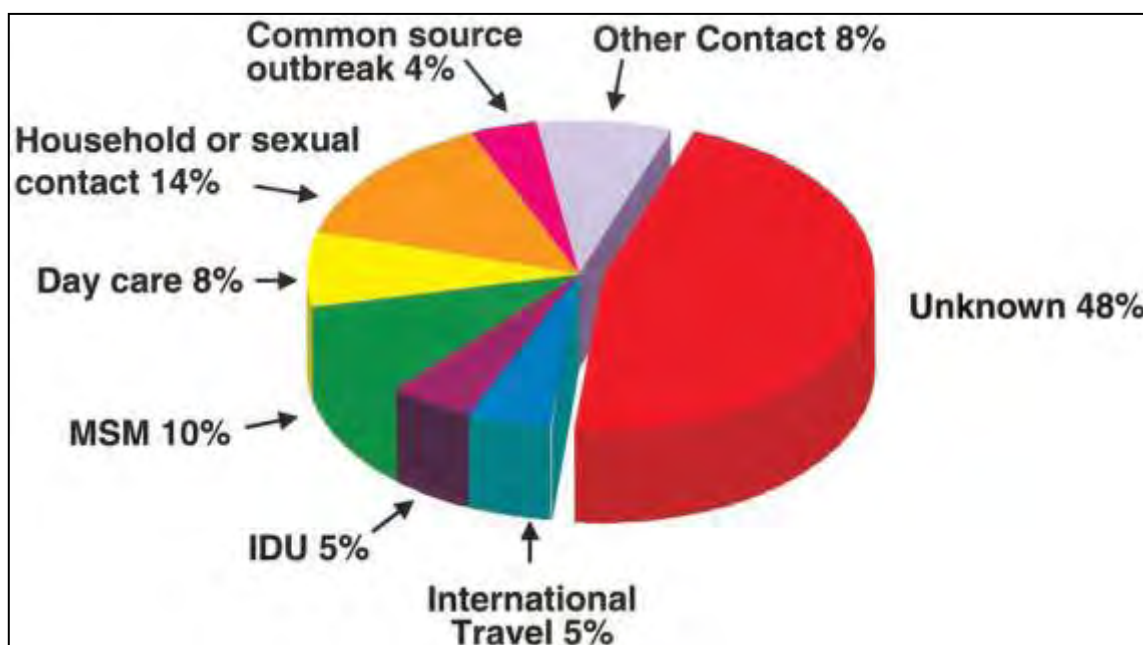
Στην Ελλάδα η μέση ετήσια δηλούμενη επίπτωση του νοσήματος για την πενταετία 2005- 2009 εμφανίζει αυξητική τάση κατά τους χειμερινούς μήνες ⁸⁹.

2.7 Μεταδοτικότητα

Η αποβολή του ιού στα κόπρανα διαρκεί από 1 έως 3 εβδομάδες. Μολυσμένα άτομα μπορούν να μεταδώσουν τον ιό 1 έως 2 εβδομάδες πριν την έναρξη της νόσου, όταν η συγκέντρωση του ιού στα κόπρανα είναι η μέγιστη. Εν συνεχεία, ο κίνδυνος μετάδοσης μειώνεται σταδιακά και ελαχιστοποιείται την εβδομάδα μετά την έναρξη του ίκτερου.

2.8 Παράγοντες κινδύνου

Από το 1900 μέχρι το 2000 η συχνότερη πηγή για να μολυνθεί κάποιος με ηπατίτιδα Α ήταν οι προσωπικές επαφές, (συμβίωση ή σεξουαλικές), με ποσοστό 14%. Ποσοστό 2% αφορούσε παιδιά ή εργαζόμενους σε παιδικούς σταθμούς, 6% επαφές με παιδιά ή εργαζόμενους σε παιδικούς σταθμούς, 5% άτομα που είχαν πρόσφατα ταξιδέψει στο εξωτερικό, 4% εξακριβωμένες τροφιμογενείς επιδημίες ηπατίτιδας Α, χρήστες ναρκωτικών ενδοφλέβιων ναρκωτικών 6% και ποσοστό 10% αφορούσε ομοφυλόφιλους άνδρες. Τέλος, σε ποσοστό 48% των ατόμων με λοίμωξη από ηπατίτιδα Α, δεν μπόρεσε να διευκρινιστεί ο παράγοντας κινδύνου.



Εικόνα 17: Παράγοντες κινδύνου για ηπατίτιδα Α, Η.Π.Α., 1990- 2000 ⁹⁵

2.9 Άτομα σε αυξημένο κίνδυνο για ηπατίτιδα Α

Ποικίλα επαγγέλματα, δραστηριότητες και καταστάσεις μπορούν να αναγνωρισθούν ότι εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο προσβολής ή μεταδόσεως της ηπατίτιδας Α.

ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Α: ΟΜΑΔΕΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

- Ταξιδιώτες σε περιοχές υψηλής ενδημικότητας¹
- Επαγγελματικές ομάδες κινδύνου
- Στρατιωτικό προσωπικό που υπηρετεί σε περιοχές υψηλής ενδημικότητας ή επιδημικών εκρήξεων²
- Προσωπικό παιδικών σταθμών και άλλων ιδρυμάτων^{3,4}
- Εργαζόμενοι σε αποχετευτικό δίκτυο⁵
- Ασχολούμενοι στον τομέα υγείας (ιατρικό και παραϊατρικό προσωπικό)⁶

1 Steffen, Vaccine, 1992.

2 Hesla, Vaccine, 1992.

3 Hadler et al., J Infect Dis, 1982.

4 Frösner, in Textbook of Human Virology, 1991.

5 Cadilhac et al., BEH, 1994.

6 Hofmann et al., Vaccine, 1992.

Εικόνα 18: Ομάδες υψηλού κινδύνου για ηπατίτιδα Α

2.9.1 Ταξιδιώτες

Η ηπατίτιδα Α αποτελεί σήμερα τη συχνότερη νόσο μεταξύ εκατομμυρίων ατόμων που ταξιδεύουν κάθε χρόνο από αναπτυγμένες χώρες, σε αναπτυσσόμενες χώρες με κακές συνθήκες υγιεινής⁵³. Η συνολική επίπτωση της ηπατίτιδας Α μεταξύ αυτών των ταξιδιωτών που δεν έχουν λάβει κανένα μέτρο προφύλαξης έχει υπολογισθεί σε 3- 6/ 1.000 άτομα/ μήνα παραμονής⁷³. Ο κίνδυνος του εάν θα μολυνθεί κάποιος, εξαρτάται από την περιοχή που πρόκειται να επισκεφθεί, καθώς και από το χρόνο παραμονής του και τις προσωπικές του συνήθειες.

Πολλοί ταξιδιώτες, ιδιαίτερα οι νεότεροι που δεν έχουν αποκτήσει ανοσία αφού μολυνθούν και επιστρέψουν στην πατρίδα τους μπορούν να μεταδώσουν τον ιό στα μέλη του οικογενειακού τους περιβάλλοντος και σε άλλα άτομα που θα έρθουν σε επαφή^{54, 55}.

2.9.2 Επαγγελματικές ομάδες κινδύνου

➤ Στρατιωτικό προσωπικό

Όπως συμβαίνει και με άλλα άτομα που ταξιδεύουν, το στρατιωτικό προσωπικό που αποτελείται συνήθως από νεαρά άτομα των ανεπτυγμένων χωρών, βρίσκεται σε ιδιαίτερο κίνδυνο όταν πραγματοποιεί αποστολές σε περιοχές όπου η ηπατίτιδα Α ενδημεί ^{53-- 55}. Ανάμεσα σε 6.000 Νορβηγούς στρατιώτες της ειρηνευτικής δύναμης του Ο.Η.Ε. στον Λίβανο, όπου οι περισσότεροι ήταν άνοσοι στην ηπατίτιδα Α, αναφέρθηκαν 109 περιπτώσεις σε διάστημα ενός έτους (ποσοστό 1,8%) ⁸².

➤ Προσωπικό παιδικών σταθμών- άλλων ιδρυμάτων

Ο κίνδυνος HAV για το προσωπικό των παιδικών σταθμών είναι ιδιαίτερα αυξημένος, κυρίως για αυτά τα άτομα που φροντίζουν τα παιδιά όταν αυτά φορούν ακόμη πάνες. Επειδή η νόσος στα παιδιά είναι συνήθως υποκλινική, το προσωπικό είναι δυνατόν να μην γνωρίζει ότι κάποιο παιδί πάσχει από ηπατίτιδα. Σε χρονικό διάστημα 2 ετών παρατηρήθηκαν σε σημαντικό βαθμό περισσότερα επεισόδια ηπατίτιδας Α σε παιδικούς σταθμούς της Αριζόνα των Η.Π.Α. οι οποίοι δέχονται παιδιά κάτω του έτους. Συγκρινόμενοι με παιδικούς σταθμούς που δέχονται παιδιά πάνω των 2 ετών το ποσοστό ήταν 63% για τους πρώτους και 2,5% για τους δεύτερους ⁵⁶. Η συχνότητα ηπατίτιδας Α ήταν επίσης σε σημαντικό βαθμό συχνότερη στους μεγαλύτερους παιδικούς σταθμούς και σε εκείνους τους σταθμούς με περισσότερες ώρες λειτουργίας ⁵⁷.

Όμοια αυξημένος κίνδυνος υπάρχει και για το προσωπικό που φροντίζει άτομα με ακράτεια κοπράνων σε οίκους ευγηρίας και σε άλλα ιδρύματα.

➤ Εργαζόμενοι σε αποχετευτικά δίκτυα

Δεδομένα από ορολογικές μελέτες που έγιναν σε εργαζόμενους σε αποχετευτικά δίκτυα, στο Ηνωμένο Βασίλειο και τις Σκανδιναβικές χώρες, υποδεικνύουν πιθανά αυξημένο κίνδυνο για HAV λοίμωξη. Αυτή η ομάδα εργαζομένων η οποίοι έρχονται σε επαφή με κόπρανα, διατρέχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο HAV λοίμωξης ^{76, 77}.

➤ Εργαζόμενοι σε τομείς υγείας

Ηπατίτιδα Α έχει αναφερθεί συχνά σε εργαζόμενους σε τομείς υγείας. Ο κίνδυνος προέρχεται από την άμεση επαφή του προσωπικού με πάσχοντα άτομα και από

επαφή με κόπρανα ή βιολογικά υγρά του ασθενούς, ή υλικά που έχουν μολυνθεί⁷⁸. Από μελέτες που έχουν διεξαχθεί δεν προκύπτει αυξημένος κίνδυνος για HAV λοίμωξη σε εργαζόμενους σε τομείς υγείας, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου^{79-- 81}. Σε σχετική αναφορά στην Γαλλία φαίνεται ότι ο κίνδυνος σε αυτή την ομάδα εργαζομένων είναι της τάξης του 15-30%¹⁴.

➤ Χειριστές τροφίμων

Τα άτομα τα οποία έχουν μολυνθεί με τον ιό και εργάζονται σε θέσεις από τις οποίες έρχονται σε επαφή με τρόφιμα, παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης της νόσου σε άλλους. Επιδημικές εξάρσεις ηπατίτιδας Α έχουν αποδοθεί σε μια μεγάλη ποικιλία μολυσμένων τροφών και μπορούν να λάβουν μεγάλη έκταση^{40-- 42, 58-- 61}.

Ακόμη το προσωπικό τροφοδοσίας που εργάζεται σε θέσεις στις οποίες δεν έρχεται σε άμεση επαφή με τρόφιμα είναι δυνατό να μεταδώσει τη νόσο.

ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Α: ΟΜΑΔΕΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Ομάδες υψηλού κινδύνου λόγω προσωπικής επαφής

- Μέλη οικογενειών ή άλλα άτομα του στενού περιβάλλοντος¹
- Τρόφιμοι οικοτροφείων και άλλων ιδρυμάτων²
- Ομοφυλόφιλοι άνδρες³

Άλλες ομάδες υψηλού κινδύνου

- Χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών³
- Αιμοροφιλικοί και άλλοι πολυμεταγγιζόμενοι^{3,4}

1 Minuk et al., J Hepatol, 1994
2 Bell et al., Aust NZ J Med, 1994.
3 Battagay et al., in Principles and Practice of Infectious Diseases, 1995.
4 Mannucci, Lancet, 1994.

Εικόνα 19: Ομάδες υψηλού κινδύνου για ηπατίτιδα Α

2.9.3 Ομάδες σε κίνδυνο λόγω άμεσης προσωπικής επαφής.

➤ Οικογενειακό περιβάλλον

Η επαφή με μολυσμένο μέλος της οικογένειας αποτελεί έναν από τους πιο σημαντικούς τρόπους με τους οποίους μεταδίδεται η λοίμωξη της HAV. Μέσα στην οικογένεια, συνήθως μεταδίδεται από τα μικρότερης ηλικίας παιδιά, διότι σε αυτή την ηλικιακή ομάδα το επίπεδο ατομικής υγιεινής είναι χαμηλότερο από το αντίστοιχο των ενηλίκων ⁶².

➤ Ομοφυλόφιλοι άνδρες

Εξάρσεις ηπατίτιδας Α μεταξύ ομοφυλοφίλων ανδρών, έχουν παρατηρηθεί πάρα πολύ συχνά. Πρόσφατες εξάρσεις της νόσου έχουν συμβεί σε αστικές περιοχές των Η.Π.Α., του Καναδά και της Αυστραλίας ^{63, 69}.

Προοπτικές μελέτες έχουν τεκμηριώσει υψηλότερα ποσοστά HAV λοίμωξης στις ομάδες των ομοφυλοφίλων ανδρών που συμμετείχαν στις μελέτες, σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου ^{70, 71}.

➤ Χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών

Τις προηγούμενες δεκαετίες, έχουν αναφερθεί εξάρσεις ηπατίτιδας Α μεταξύ χρηστών ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών, που χρησιμοποιούν κοινές σύριγγες και βελόνες, στις Η.Π.Α. και στην Ευρώπη ^{64, 65, 72}.

➤ Άτομα που λαμβάνουν παράγωγα αίματος

Τα έτη 1992 και 1993, αναφέρθηκαν στην Ευρώπη αρκετές εξάρσεις ηπατίτιδας Α σε άτομα που έλαβαν παράγωγα αίματος ⁷⁴. Στις Η.Π.Α. δεδομένα από μια ορολογική μελέτη απέδειξε ότι αιμορροφιλικοί ασθενείς μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για λοίμωξη από τον HAV ⁷⁵.

2.10 Μέτρα πρόληψης για την ηπατίτιδα Α

Η ηπατίτιδα Α, αν και δεν μεταπίπτει σε χρονιότητα, αποτελεί σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας λόγω της δυνατότητας πρόκλησης επιδημιών, της μακράς νοσηρότητας και των σοβαρών, αν και σπανίων, επιπλοκών που προκαλεί στους ενήλικες.

Τα μέτρα κατά της ηπατίτιδας Α διακρίνονται σε *γενικά μέτρα υγιεινής* και στην *ανοσοποίηση*.

2.10.1 Γενικά μέτρα υγιεινής

- Πολύ καλό πλύσιμο των χεριών κάθε φορά που γίνεται χρήση της τουαλέτας
- Πλύσιμο των χεριών πριν από κάθε χειρισμό τροφίμων
- Χρήση γαντιών στην αλλαγή πάνας σε βρέφη ή σε άλλα άτομα με ειδικές ανάγκες
- Κατανάλωση νερού μόνο από γνωστή και εγκεκριμένη πηγή
- Προσοχή στην κατανάλωση νωπών τροφών ή οστρακοειδών
- Χρήση γαντιών από τους παρασκευαστές τροφίμων
- Βελτίωση των δικτύων ύδρευσης και αποχέτευσης, αποκομιδή των σκουπιδιών λαμβάνοντας τα κατάλληλα μέτρα προφύλαξης

Ωστόσο τα μέτρα αυτά δεν προλαμβάνουν πάντα την εμφάνιση επιδημικής έξαρσης.

2.10.2 Ανοσοποίηση

2.10.2.1 Παθητική ανοσοποίηση

Η χορήγηση γ-σφαιρίνης ήταν το πρώτο μέτρο προφύλαξης που χρησιμοποιήθηκε μέχρι πρόσφατα. Χορηγείται ενδομυϊκά και είναι στο 90% αποτελεσματική στην πρόληψη της κλινικής μορφής της νόσου, εφόσον δοθεί εντός 2 εβδομάδων από την έκθεση και το προτιμότερο μέσα σε 72 ώρες. Η προστασία που προσδίδει αρχίζει 3- 5 ημέρες μετά τη χορήγηση και διαρκεί 5- 6 μήνες. Η γ-σφαιρίνη στις περιπτώσεις που χρησιμοποιήθηκε για τη διακοπή της μετάδοσης σε επιδημίες δεν είχε μεγάλη αποτελεσματικότητα ^{27, 45, 84}.

Η χρήση της έχει ορισμένα μειονεκτήματα:

- βραχυχρόνια προφύλαξη
- δυνητικός κίνδυνος μετάδοσης άλλων παθογόνων
- υψηλό κόστος
- η περιεκτικότητα σε anti-HAV αντισώματα στη γ-σφαιρίνη που κυκλοφορεί, έχει μειωθεί λόγω μείωσης της κυκλοφορίας του ιού ⁶
- δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα από 7ετίας

2.10.2.2 Ενεργητική ανοσοποίηση με εμβόλιο

Η στρατηγική του εμβολιασμού διαφέρει από χώρα σε χώρα και χαράσσεται με βάση την ενδημικότητα της νόσου στη χώρα, την ύπαρξη καθορισμένων ομάδων υψηλού κινδύνου, τη δυνατότητα έγκαιρης παρέμβασης μετά από την εμφάνιση κρούσματος ή επιδημικής έξαρσης και από το κόστος της όποιας παρέμβασης.

Με βάση λοιπόν των παραπάνω δεδομένων:

- σε χώρες με υψηλή ενδημικότητα δεν συνιστάται εμβολιασμός
- σε πολλές χώρες με ενδιάμεση ενδημικότητα εφαρμόζεται ήδη ο υποχρεωτικός εμβολιασμός των μικρών παιδιών

Ακολουθούν μερικά παραδείγματα:

- Ισραήλ (επίπτωση 3/100.000 πληθυσμού): 1999, υποχρεωτικός εμβολιασμός των παιδιών ηλικίας 18 μηνών ^{9, 88}.
- Καταλονία της Ισπανίας (επίπτωση 6,2/100.000 πληθυσμού): 1998, υποχρεωτικός εμβολιασμός στην ηλικία των 12 ετών και συνέχιση του εμβολιασμού των ομάδων υψηλού κινδύνου. Η συνολική επίπτωση παρουσίασε μείωση από 6,2 σε 2,6 κρούσματα ανά 100.000 πληθυσμού ⁷.
- Ιταλία (Puglia): 1997, υποχρεωτικός εμβολιασμός ή στη βρεφική ηλικία,

ή στη σχολική μαζί με το εμβόλιο της ηπατίτιδας Β. Στη διάρκεια των ετών αυτών επιτεύχθηκε 90% εμβολιαστική κάλυψη ⁸⁵.

- Σε 11 πολιτείες των ΗΠΑ με μέση επίπτωση ηπατίτιδας Α >20/100.000 πληθυσμού συνιστάται υποχρεωτικός εμβολιασμός, ενώ σε πολιτείες ή μικρότερες κοινωνίες με μέση επίπτωση 10- 20/100.000 πληθυσμού, ο εμβολιασμός δεν είναι υποχρεωτικός, αλλά προτεινόμενος ².

Σε χώρες χαμηλής ενδημικότητας οι ενδείξεις για ενεργητική ανοσοποίηση κατά της ηπατίτιδας Α, αφορούν τις ομάδες πληθυσμού σε κίνδυνο, οι οποίες εμβολιάζονται.

Έτσι λοιπόν, η Ελλάδα με βάση τα επιδημιολογικά στοιχεία που διαθέτουμε ανήκει στις χώρες χαμηλής ενδημικότητας, όσον αφορά τα άτομα ηλικίας κάτω των 40 ετών, με θύλακες περιοχών ή κοινοτήτων, ενδιάμεσης ενδημικότητας. Πρέπει να λάβουμε υπόψη μας ότι τα προγράμματα εμβολιασμού των ομάδων υψηλού κινδύνου δεν αποδίδουν και μικρό ποσοστό των ατόμων αυτών είναι εμβολιασμένα.

Επίσης, πρέπει κανείς να λάβει υπόψη του τις αλλαγές τόσο στις συνήθειες ζωής, όπως οι διατροφικές συνήθειες (εξωτικά φαγητά ή fast food), σε κοινωνικό επίπεδο, όπως η φύλαξη παιδιών σε βρεφονηπιακούς σταθμούς σε μεγάλο ποσοστό και η μετανάστευση.

3 ΕΜΒΟΛΙΟ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Α

3.1 Χαρακτηριστικά

Το 1991 κυκλοφόρησε στην Ευρώπη το πρώτο εμβόλιο (*Havrix*[®], SmithKline Beecham), το οποίο πήρε έγκριση στις Η.Π.Α. το 1995. Το δεύτερο εμβόλιο κυκλοφόρησε το 1995 (*Vaqta*[®], Merck). Και τα δύο εμβόλια έχουν υψηλή αποτελεσματικότητα και προκαλούν ορομετατροπή σε ποσοστό μεγαλύτερο από 99,4%, όταν χορηγούνται σε δύο δόσεις, με ελάχιστο μεσοδιάστημα τους 6 μήνες ^{43-- 48}.

Ένα τρίτο εμβόλιο (*Epaxal*[®], Berna) παρασκευάστηκε στην Ελβετία και αποτελείται από αδρανοποιημένα με φορμαλδεΰδη σωματίδια HAV, συζευγμένα με ιόμορφα σωματίδια αιμοφίλου, τα οποία έχουν αντιγονική δράση ^{43, 45, 48, 49, 51,}

Ένα άλλο αδρανοποιημένο εμβόλιο (*Avaxim*[®], Pasteur Mérieux), που κυκλοφορεί από το 1997 στη Γαλλία, στην Ολλανδία, στη Σουηδία και στο Ηνωμένο Βασίλειο, έχει δείξει εξαιρετικά αποτελέσματα ⁴⁸.

3.2 Αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα του *Havrix*[®] έχει εκτιμηθεί σε μια διπλή- τυφλή, διασταυρούμενη, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, που πραγματοποιήθηκε στην Ταϊλάνδη, με περίπου 40.000 παιδιά ηλικίας 1- 16 χρονών, τα οποία κατοικούσαν σε χωριά με υψηλά ποσοστά ηπατίτιδας Α ⁴⁴. Μετά από χορήγηση 2 δόσεων του εμβολίου (360 EL.U. ανά δόση) με διαφορά 1 μήνα, η αποτελεσματικότητα του εμβολίου έναντι της κλινικής ηπατίτιδας Α ήταν 94% (διάστημα εμπιστοσύνης 95% [CI]= 79%- 99%). Μια διπλή- τυφλή, διασταυρούμενη με ομάδα ελέγχου, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, στην οποία χρησιμοποιήθηκε το εμβόλιο *Vaqta*[®], πραγματοποιήθηκε με περίπου 1.000 παιδιά ηλικίας 2- 16 ετών, τα οποία κατοικούσαν σε κοινότητα της Νέας Υόρκης με υψηλά ποσοστά ηπατίτιδας Α ⁹². Η αποτελεσματικότητα, όσον αφορά την προστασία έναντι της κλινικής ηπατίτιδας Α ήταν 100% (ελάχιστο όριο στο 95% [CI]= 87%) μετά από χορήγηση 1 δόσης (25 U) του εμβολίου.

3.3 Προτεινόμενη χρήση

Το εμβόλιο πρέπει να χορηγείται ενδομυϊκά στο δελτοειδή μυ. Το μέγεθος της βελόνας που θα χρησιμοποιηθεί, πρέπει να είναι ανάλογο της ηλικίας και του μεγέθους του κάθε ατόμου στο οποίο θα χορηγηθεί το εμβόλιο ⁹³.

Το εμβόλιο *Vaqta*[®] κυκλοφορεί σε δύο μορφές, που διαφέρουν μεταξύ τους ως προς την ηλικία χορήγησης. Σε άτομα από 12 μηνών- 18 ετών πρέπει να χορηγούνται 25 U ανά δόση, με ένα σχήμα 2 δόσεων εμβολίου. Σε άτομα ≥19 ετών πρέπει να χορηγούνται 50 U ανά δόση, επίσης με ένα σχήμα 2 δόσεων εμβολίου (Πίνακας 5).

Πίνακας 5: *Vaqta[®], Merck, αδρανοποιημένο εμβόλιο ηπατίτιδας Α*

Ηλικία	Δόση (U) [‡]	Όγκος (ml)	Αριθμός Δόσεων	Εμβολιαστικό σχήμα [§]
12 μηνών- 18 ετών	25	0,5	2	0, 6- 18
≥19 ετών	50	1,0	2	0, 6- 18
[‡] Μονάδες [§] 0 μήνας αντιστοιχεί στην αρχική δόση, 6- 18 αντιστοιχούν σε μήνες μετά την αρχική δόση				

Το εμβόλιο *Havrix[®]* κυκλοφορεί σε δύο μορφές, που διαφέρουν μεταξύ τους ως προς την ηλικία χορήγησης. Σε άτομα 12 μηνών- 18 ετών πρέπει να χορηγούνται 720 EL.U ανά δόση, με ένα σχήμα 2 δόσεων εμβολίου. Σε άτομα >18 ετών πρέπει να χορηγούνται 1440 EL.U ανά δόση, επίσης με ένα σχήμα 2 δόσεων εμβολίου (Πίνακας 6).

Η παιδιατρική μορφή με τις 360 EL.U ανά δόση και το σχήμα των 3 δόσεων δεν είναι πλέον διαθέσιμη.

Πίνακας 6: *Havrix[®], SmithKline Beecham, αδρανοποιημένο εμβόλιο ηπατίτιδας Α*

Ηλικία	Δόση (EL.U) [‡]	Όγκος (ml)	Αριθμός Δόσεων	Εμβολιαστικό σχήμα [§]
24 μηνών- 18 ετών	720	0,5	2	0, 6- 12
≥19 ετών	1440	1,0	2	0, 6- 12
[‡] Μονάδες ELISA [§] 0 μήνας αντιστοιχεί στην αρχική δόση, 6- 18 αντιστοιχούν σε μήνες μετά την αρχική δόση				

3.4 Συνδυασμός με εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας Β

Το εμβόλιο *Twinrix[®]* έχει πάρει έγκριση για χορήγηση σε άτομα ≥18. Είναι συνδυασμένο εμβόλιο για την ηπατίτιδα Α και την ηπατίτιδα Β και περιέχει 720 EL.U του αντιγόνου της ηπατίτιδας Α (το μισό της δόσης του *Havrix[®]* ενηλίκων) και 20 μg της πρωτεΐνης του επιφανειακού αντιγόνου της ηπατίτιδας Β (ίδια δόση με το *Engerix[®]* ενηλίκων) (πίνακας 7).

Πίνακας 7: Twinrix[®], SmithKline Beecham, συνδυασμένο εμβόλιο ηπατίτιδας Α και ηπατίτιδας Β

Ηλικία	Δόση (ηπατίτιδα Α/ ηπατίτιδα Β)	Όγκος (ml)	Αριθμός Δόσεων	Εμβολιαστικό σχήμα [§]
≥18 ετών	720EL.U [‡] /20μg	1,0	3	0, 1, 6
[‡] Μονάδες ELISA [§] 0 μήνας αντιστοιχεί στην αρχική δόση, 1, 6 αντιστοιχούν σε μήνες μετά την αρχική δόση				

Ο αρχικός εμβολιασμός συνίσταται από 3 δόσεις, με εμβολιαστικό σχήμα 0, 1 και 6 μήνες, δηλαδή το ίδιο σχήμα που ακολουθείται με το μονοδύναμο εμβόλιο για την ηπατίτιδα Β. Το *Twinrix[®]* περιέχει φωσφορικό αργίλιο και υδροξείδιο του αργιλίου ως ανοσοενισχυτικά και 2- φαινοξυαιθανόλη ως συντηρητικό. Μετά τη χορήγηση 3 δόσεων *Twinrix[®]*, η ανοσολογική απάντηση και για τα δύο αντιγόνα είναι ισοδύναμη με την ανοσολογική απάντηση, που παρατηρείται όταν χορηγούνται ξεχωριστά τα δύο αντιγόνα, στα προτεινόμενα εμβολιαστικά σχήματα ^{90, 91}.

3.5 Συστάσεις για εμβολιασμό σε ομάδες υψηλού κινδύνου

- Οι ταξιδιώτες (διπλωμάτες, σπουδαστές, στρατιωτικοί, τουρίστες, ιεραπόστολοι) σε χώρες ενδιάμεσης και κυρίως υψηλής ενδημικότητας εκτός από τα συνήθη μέτρα υγιεινής που καλούνται να λαμβάνουν (τα οποία δεν παρέχουν 100% προστασία), πρέπει να εμβολιάζονται ⁸. Ειδικά για τα παιδιά ηλικίας <5 ετών στα οποία η νόσος είναι συνήθως ασυμπτωματική, υπάρχει ο κίνδυνος δυνητικής μετάδοσης στην οικογένειά τους ή στον παιδικό σταθμό, επιστρέφοντας από το ταξίδι ⁶. Ο εμβολιασμός πρέπει να έχει γίνει 1 μήνα πριν από το ταξίδι, αλλά σε περίπτωση που κάτι τέτοιο δεν είναι εφικτό, χορηγείται διπλή δόση εμβολίου ¹
- Οι τρόφιμοι ιδρυμάτων για άτομα με ειδικές ανάγκες και οι εργαζόμενοι σε αυτά ⁹
- Οι πάσχοντες από χρόνια ηπατική νόσο (χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες ή αλκοολικής αιτιολογίας ηπατοπάθειες) ή μεταμοσχευμένοι ήπατος, που είναι σε αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση επιπλοκών εάν μολυνθούν από τον ιό της ηπατίτιδας Α σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, πρέπει απαραίτητως να εμβολιάζονται, εγκαίρως ^{10, 11}

- Οι εργαζόμενοι σε εργαστήρια που ασχολούνται με τη μελέτη του ιού
- Τα άτομα που λόγω των σεξουαλικών τους συνηθειών διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο έκθεσης στον HAV, όπως οι ομοφυλόφιλοι άνδρες (πρωκτική ή ιδιαίτερα στοματοπρωκτική επαφή) και οι έχοντες πολλαπλούς ερωτικούς συντρόφους, συνιστάται να εμβολιάζονται ¹²
- Τα άτομα που κάνουν χρήση ναρκωτικών ουσιών διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για λοίμωξη HAV. Η μετάδοση μπορεί να συμβεί με την κοινή χρήση συρίγγων κατά τη διάρκεια της ιαιμίας, την πτωχή υγιεινή, το συγχρωτισμό και το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, που πολλές φορές χαρακτηρίζει τα άτομα αυτά. Επιπροσθέτως, σε μεγάλο ποσοστό, οι χρήστες είναι ήδη πάσχοντες από χρόνια ηπατίτιδα Β ή C, γεγονός που καθιστά επιτακτική την εφαρμογή εμβολιασμού στην ομάδα αυτή
- Οι υπάλληλοι του δήμου, που έρχονται σε άμεση επαφή με λύματα του αποχετευτικού δικτύου βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο HAV λοίμωξης και συνιστάται ο εμβολιασμός τους ^{76, 77}
- Τα παιδιά που διαμένουν σε περιοχές ενδιάμεσης ενδημικότητας, ή που ανήκουν σε ειδικές πληθυσμιακές ομάδες, όπως των αθίγγανων, των κλειστών κοινωνιών της μουσουλμανικής μειονότητας στη Θράκη, των διαβιούντων επί μακρόν σε καταυλισμούς συνεπεία φυσικών καταστροφών, μπορεί να συμβάλλουν στην ευρύτερη διασπορά του ιού στην κοινότητα, ως εκ τούτου μέχρι την προσχολική ηλικία, πρέπει να εμβολιαστούν ¹³
- Οι εργαζόμενοι σε κέντρα υποδοχής μεταναστών, καθώς και τα παιδιά <10 ετών μεταναστών από χώρες υψηλής και ενδιάμεσης ενδημικότητας που διαμένουν στα εν λόγω κέντρα, είναι σκόπιμο να εμβολιάζονται

Ειδικότερα,

- Οι *εργαζόμενοι σε βρεφονηπιακούς σταθμούς, ή τα παιδιά που πηγαίνουν σε αυτούς* δεν διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο για λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Α, η δε μετάδοση μπορεί να αποφευχθεί και μόνο με την τήρηση των γενικών μέτρων προφύλαξης
- Οι *επαγγελματίες υγείας* δεν διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο, αφού όταν οι ασθενείς προσέρχονται στο νοσοκομείο με συμπτωματολογία συμβατή με οξεία ηπατίτιδα, βρίσκονται πλέον στην περίοδο, που χαρακτηρίζεται από μειωμένη μεταδοτικότητα ². Μελέτες, σε προσωπικό νοσοκομείων, δεν

έχουν δείξει αυξημένο επιπολασμό HAV λοίμωξης, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, ως εκ τούτου, δεν απαιτείται εμβολιασμός¹⁴

- Οι *χειριστές τροφίμων* δεν έχουν αυξημένο κίνδυνο για λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Α, όμως ο εμβολιασμός τους προλαμβάνει τον κίνδυνο να μεταδώσουν οι ίδιοι τη νόσο, μέσω της τροφής, που προετοιμάζουν. Παρόλα αυτά εφόσον λαμβάνονται τα μέτρα προφύλαξης κάτι τέτοιο μπορεί να αποφευχθεί

3.6 Συστάσεις για άτομα που ήρθαν σε στενή επαφή με πάσχοντες

Μετά τη διερεύνηση των παραγόντων κινδύνου πρέπει τα άτομα που χρήζουν προφύλαξης να εντοπίζονται και να λαμβάνονται τα ακόλουθα μέτρα:

3.6.1 Μέτρα ελέγχου στο άμεσο περιβάλλον του κρούσματος

- Αυστηρή τήρηση των κανόνων υγιεινής
- Πλύσιμο των χεριών πριν από κάθε χειρισμό τροφίμων
- Χρήση γαντιών για τις αλλαγές στις πάνες των βρεφών, ή άλλων ατόμων με ειδικές ανάγκες και σε κάθε δυνητική επαφή με κόπρανα
- Κατανάλωση νερού μόνο από γνωστή και εγκεκριμένη πηγή
- Προσοχή στην κατανάλωση νωπών τροφών ή οστρακοειδών

3.6.2 Εμβολιασμός

Προφύλαξη συστήνεται σε όσους έχουν έρθει σε στενή επαφή με πάσχοντες, τα μέλη της οικογένειας τους, οι ερωτικοί σύντροφοι αυτών, οι ιατροί ή νοσηλευτές που ήρθαν σε στενή, απροφύλακτη επαφή με ασθενή, που νοσηλεύονταν, σε φάση μεταδοτικότητας, για διερεύνηση προδρόμων συμπτωμάτων κλπ. Η προφύλαξη έως τώρα γινόταν με τη χορήγηση γ-σφαιρίνης μέσα σε διάστημα 2 εβδομάδων από την έκθεση^{2, 11, 13}. Τα τελευταία χρόνια εξαιτίας των προαναφερθέντων προβλημάτων σε σχέση με τη χορήγηση γ-σφαιρίνης, το εμβόλιο θεωρείται το καλύτερο μέσο προφύλαξης μετά την έκθεση.

Σε πρόσφατη μελέτη ¹⁵, η χρήση του εμβολίου για την πρόληψη δευτερογενών κρουσμάτων ήταν αποτελεσματική. Μεταξύ 207 επίνοσων ατόμων, που είχαν έρθει σε επαφή με κρούσματα και δεν είχαν εμβολιασθεί εμφανίστηκαν 12 (5,8%) δευτερογενή κρούσματα, σε αντίθεση με μόνο 2 (1%) κρούσματα μεταξύ 197 ατόμων που είχαν εμβολιαστεί.

Ο εμβολιασμός πρέπει όμως να γίνει εντός επτά ημερών από την εμφάνιση των συμπτωμάτων του κρούσματος, γεγονός που απαιτεί την επαγρύπνηση των κλινικών και εργαστηριακών ιατρών και καθιστά επιτακτική την ανάγκη άμεσης ενημέρωσης των υπηρεσιών δημόσιας υγείας ^{13, 15, 16}. Σε περίπτωση κρούσματος ηπατίτιδας Α (anti-HAV IgM θετικό) τα άτομα σε στενή επαφή πρέπει να εμβολιάζονται.

- Σε περιπτώσεις εμφάνισης κρούσματος ηπατίτιδας Α σε βρεφονηπιακό σταθμό (παιδιά που φορούν πάνες) ή αν υπάρξουν 2 κρούσματα σε οικογένειες παιδιών που πηγαίνουν σε κάποιο βρεφονηπιακό σταθμό, ακόμη και αν δεν έχει εμφανιστεί κρούσμα εντός του σταθμού, τότε όλοι οι εργαζόμενοι του χώρου αυτού και τα παιδιά (>2 ετών) πρέπει εμβολιαστούν ¹³
- Σε περίπτωση εμφάνισης κρούσματος σε παιδικό σταθμό (παιδιά που δεν χρησιμοποιούν πάνες, >2 ετών) πρέπει να εμβολιαστούν μόνο οι εργαζόμενοι και τα παιδιά του ίδιου θαλάμου/ τμήματος
- Αν ένα κρούσμα εμφανιστεί σε σχολείο, σε γραφείο ή σε άλλους εργασιακούς χώρους, δεν συνιστάται προφύλαξη σε άλλα άτομα του ίδιου χώρου, παρά μόνο στα άτομα που ήρθαν σε στενή επαφή ή όταν υπάρχει ισχυρή ένδειξη επιδημικής έξαρσης ¹³
- Σε περίπτωση εμφάνισης κρούσματος σε χειριστή τροφίμων, πρέπει να εκτιμηθεί η πιθανότητα επιδημικής έξαρσης και να εμβολιαστούν τα επίνοσα άτομα

3.7 Μέτρα ελέγχου για την αντιμετώπιση επιδημικών εξάρσεων

Σε περιπτώσεις επιδημιών, σημαντικό ρόλο παίζει η εφαρμογή κανόνων υγιεινής στους χώρους διαβίωσης, η βελτίωση των δικτύων ύδρευσης και αποχέτευσης, η αποκομιδή των σκουπιδιών λαμβάνοντας τα κατάλληλα μέτρα προφύλαξης και γενικώς ευρεία ενημέρωση του κοινού για τα γενικά μέτρα ελέγχου κ.λ.π.

Κάθε επιδημική έξαρση αντιμετωπίζεται μόνο με τη συστηματική διερεύνηση του

τρόπου μετάδοσης του παθογόνου και του πληθυσμού σε κίνδυνο.

3.8 Συστάσεις για την αντιμετώπιση επιδημικών εξάρσεων

Σε περιπτώσεις επιδημιών, η εφαρμογή μαζικού εμβολιασμού έχει επιφέρει πολύ καλά αποτελέσματα στον περιορισμό της μετάδοσης. Παράδειγμα αποτελούν οι επαναλαμβανόμενες επιδημικές εξάρσεις στην Αλάσκα, κατά τις οποίες ο εμβολιασμός παιδιών, εφήβων και των επίνοσων ενηλίκων, με μια δόση εμβολίου οδήγησε σε σημαντική μείωση της εμφάνισης νέων κρουσμάτων ηπατίτιδας Α¹⁷. Επίσης τρεις επιδημίες στον Καναδά αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς με εμβολιασμό (στο Kitchener- Waterloo, 1997 στο Montreal, 1997- 98 και στο Vancouver, 1995- 96)¹³. Σε δύο χωριά της Σλοβακίας ο εμβολιασμός παιδιών σχολικής ηλικίας ήταν αποτελεσματικός στον έλεγχο μιας ευρύτατης επιδημίας¹⁸.

Η επιτυχία εξαρτάται από το εάν ο εμβολιασμός εφαρμοσθεί έγκαιρα κι από το βαθμό εμβολιαστικής κάλυψης πολλαπλών ηλικιακών ομάδων (παιδιά- έφηβοι- ενήλικες)^{19- 24}.

Πίνακας 8: Οι ομάδες υψηλού κινδύνου που έχουν ένδειξη για ενεργητική ανοσοπροφύλαξη κατά της ηπατίτιδας Α

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1) Οι ταξιδιώτες σε χώρες ενδιάμεσης και κυρίως υψηλής ενδημικότητας2) Όσοι έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να μολυνθούν από τον ιό όπως:<ol style="list-style-type: none">α) το προσωπικό και οι τρόφιμοι ιδρυμάτων ατόμων με ειδικές ανάγκεςβ) υπάλληλοι του δήμου που έρχονται σε άμεση επαφή με λύματα του αποχετευτικού δικτύουγ) εργαζόμενοι σε κέντρα υποδοχής μεταναστώνδ) εργαζόμενοι με πειραματόζωα και χειριστές του ιού σε εργαστήρια3) Χρόνιοι ηπατοπαθείς4) Διάφορες πληθυσμιακές ομάδες:<ol style="list-style-type: none">α) χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιώνβ) ομοφυλόφιλοι άνδρες5) Όσοι μπορεί να συμβάλλουν στην ευρύτερη διασπορά του ιού στην κοινότητα όπως:<ol style="list-style-type: none">α) μικρά παιδιά που ανήκουν σε ειδικές ομάδες πληθυσμού (π.χ. αθίγγανοι)β) παιδιά μεταναστών <10 ετών, από χώρες υψηλής και ενδιάμεσης ενδημικότητας, που διαμένουν σε κέντρα υποδοχήςγ) διαβιούντες επί μακρόν σε καταυλισμούς, συνεπεία φυσικών καταστροφών (π.χ. σεισμοπαθείς) |
|--|

3.9 Προεμβολιαστικός ορολογικός έλεγχος

Η παραγωγή αντισωμάτων μετά από λοίμωξη από τον HAV, είναι υψηλή και επιφέρει μακρόχρονη ανοσία έναντι της ηπατίτιδας Α. Ο εμβολιασμός ατόμων με υπάρχουσα ανοσία από φυσική λοίμωξη, δεν αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Γενικά ο έλεγχος της ανοσίας δεν ενδείκνυται στη χώρα μας σε άτομα <40 ετών.

Σε ειδικές πληθυσμιακές ομάδες, που πιθανόν είναι ήδη άνοσες, όπως άτομα μεγάλης ηλικίας, άτομα που ζουν σε περιοχές με αυξημένη επίπτωση της νόσου, έλεγχος της ανοσίας πριν από τον εμβολιασμό, έχει οικονομικό όφελος, διότι μπορεί να υπάρξει σημαντική εξοικονόμηση χρημάτων από το μη εμβολιασμό τους.

Μελέτες κόστους- οφέλους έχουν δείξει, ότι όταν η αναμενόμενη ανοσία ενός πληθυσμού είναι $\leq 45\%$, δεν συνιστάται έλεγχος ανοσίας προ του εμβολιασμού, ενώ το αντίθετο δεν ισχύει ²⁵.

3.10 Μεταεμβολιαστικός ορολογικός έλεγχος

Ο έλεγχος της ανοσιακής απάντησης μετά από εμβολιασμό δεν συνιστάται λόγω του υψηλού ποσοστού αποτελεσματικότητας του εμβολίου σε παιδιά και ενήλικες.

Επιπρόσθετα, οι εργαστηριακές μέθοδοι ανίχνευσης των προστατευτικών αντισωμάτων, anti-HAV, δεν έχουν πάρει έγκριση στις Η.Π.Α., για διαγνωστικό έλεγχο ρουτίνας.

3.11 Παρενέργειες εμβολίου

Από την κυκλοφορία του εμβολίου το 1995, έχουν χορηγηθεί παγκοσμίως περίπου 188 εκατομμύρια δόσεις, συμπεριλαμβανομένων και 50 εκατομμύρια δόσεων στις Η.Π.Α. (GlaxoSmithKline, unpublished data, 2005 και Merck & Co., Inc., unpublished data, 2005). Από τον Ιανουάριο του 1995 έως τον Οκτώβριο του 2005, το Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) έχει λάβει 6.136 αναφορές για ανεπιθύμητες ενέργειες, σε άτομα στα οποία έχει χορηγηθεί το εμβόλιο ηπατίτιδας Α, με ή χωρίς συγχορήγηση με άλλα εμβόλια (FDA, unpublished data, 2005). Οι πιο συνηθισμένες εξ αυτών ήταν πυρετός, τοπικές

αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, εξάνθημα και πονοκέφαλος. Ακόμα 871 αναφορές αφορούσαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως σύνδρομο Guillain- Barré, αύξηση τρανσαμινασών και ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα σε παιδιά που έλαβαν το εμβόλιο ⁹⁴. Δεν υπάρχει όμως σαφής ένδειξη ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με το εμβόλιο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που δηλώθηκαν, ήταν παρόμοιες και για το *Havrix*[®] και για το *Vaqta*[®] ⁽⁹⁴⁾. Η ασφάλεια του εμβολίου θα εξακολουθήσει να παρακολουθείται από το VAERS και από άλλα συστήματα παρακολούθησης.

3.12 Αντενδείξεις εμβολιασμού

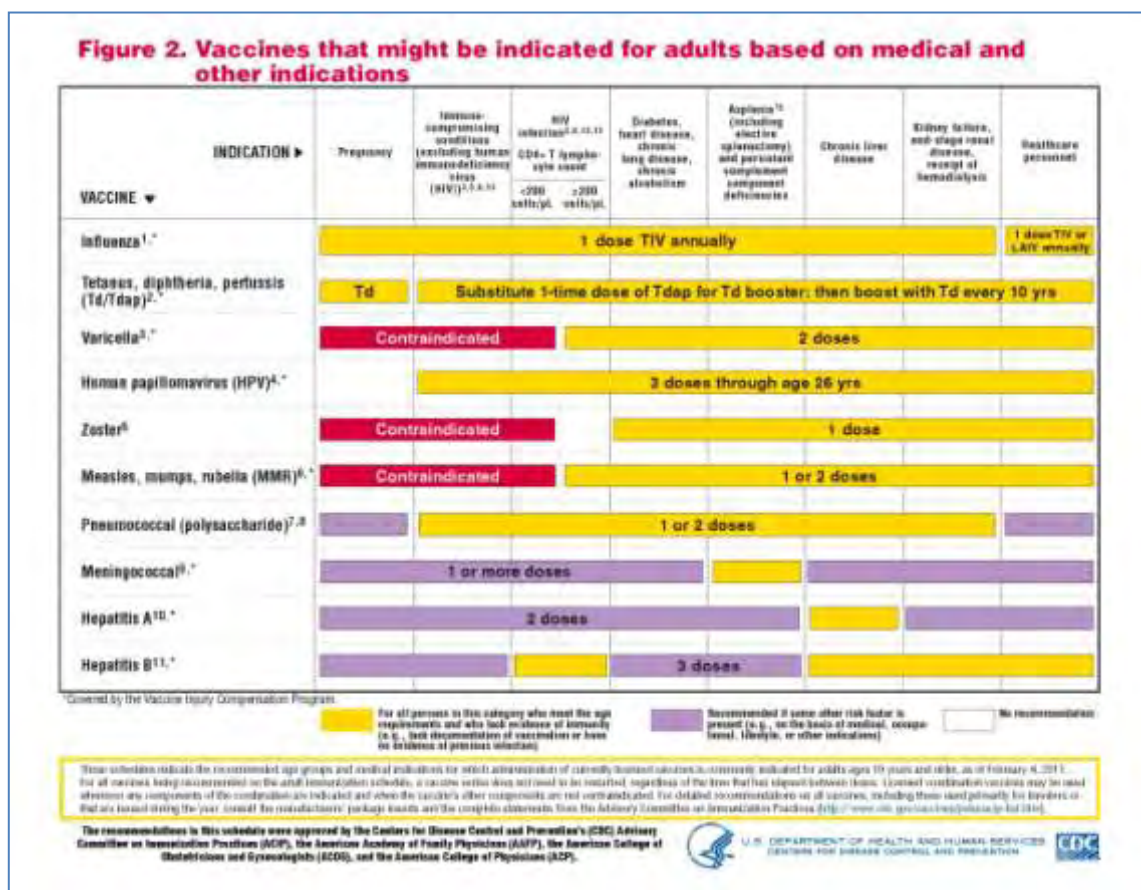
Ο εμβολιασμός πρέπει να αναβάλλεται σε άτομα με οξεία λοίμωξη ή εμπύρετο νόσημα (εκτός εάν ο κίνδυνος από την αναβολή του εμβολιασμού είναι μεγαλύτερος).

Το εμβόλιο της ηπατίτιδας Α δεν πρέπει να χορηγείται σε άτομα με ιστορικό σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης σε προηγούμενη χορήγηση του εμβολίου, ή σε αλλεργική αντίδραση που να οφείλεται σε κάποιο από τα συστατικά του. Η ασφάλεια του εμβολίου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν έχει τεκμηριωθεί, όμως επειδή το εμβόλιο παρασκευάζεται από αδρανοποιημένο ιό της ηπατίτιδας Α, ο θεωρητικός κίνδυνος για το κύημα αναμένεται να είναι χαμηλός ¹⁰⁶. Σε κάθε περίπτωση, θα πρέπει να σταθμιστεί ο κίνδυνος λόγω του εμβολιασμού, σε σχέση με τον κίνδυνο να νοσήσει η έγκυος γυναίκα λόγω έκθεσης στον ιό της ηπατίτιδας Α. Επειδή το εμβόλιο για την ηπατίτιδα Α είναι αδρανοποιημένο, δεν χρειάζεται να παρθούν ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τον εμβολιασμό ανοσοκατεσταλμένων ατόμων ⁴⁵.

3.13 Εμβολιαστικό πρόγραμμα για την ηπατίτιδα Α

3.13.1 Στις Η.Π.Α.

Στις Η.Π.Α., το εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας Α είναι ενταγμένο στο εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμών, από την ηλικία των 12 μηνών μέχρι την ηλικία ≥65 ετών ²⁶. Στην παρακάτω εικόνα φαίνεται το σχήμα εμβολιασμών για ορισμένες ειδικές ομάδες πληθυσμού, με το σύνολο των συνιστώμενων δόσεων, καθώς και με τα απαραίτητα μεσοδιαστήματα ανάμεσα στις δόσεις.



Εικόνα 20: Εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμών για ορισμένες ειδικές ομάδες πληθυσμού στις Η.Π.Α., CDC, 2011²⁶

3.13.2 Στην Ελλάδα

Από τον Ιανουάριο 2008, το εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας Α έχει ενταχθεί στο Νέο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών¹⁰⁵ (εικόνα 21). Χορηγείται δωρεάν από όλα τα ασφαλιστικά ταμεία σε οποιαδήποτε ηλικία άνω του ενός (1) έτους σε 2 δόσεις, με ελάχιστο μεσοδιάστημα 6 μηνών, καθώς και σε όλες τις ομάδες αυξημένου κινδύνου για ηπατίτιδα Α (πίνακας 9).

Πίνακας 9: Ενδείξεις εμβολιασμού κατά της ηπατίτιδας Α σε χώρες με χαμηλή και μέση ενδημικότητα

- Ταξιδιώτες
- Επαγγελματίες Υγείας
- Επαγγελματίες διακίνησης τροφίμων
- Προσωπικό Ιδρυμάτων
- Προσωπικό καθαριότητας δημόσιων και ιδιωτικών εκπαιδευτικών ιδρυμάτων
- Κλειστοί πληθυσμοί *
- Ομοφυλόφιλοι– Τοξικομανείς
- Άτομα με χρόνια λοίμωξη με τον ιό της ΗΒ

* Προσωπικό και εσωτερικοί σπουδαστές γυμνασίων- λυκείων, στρατιωτικών και αστυνομικών σχολών, ειδικών σχολείων ή σχολών, τρόφιμοι και προσωπικό ιδρυμάτων κ.λ.π

ΕΘΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΩΝ - Χρονοδιαγράμμιση Εμβολιασμών για Παιδιά και Εφήβους												
Ηλικία Εμβόλιο	Γέννηση	1 μην	2 μην	4 μην	6 μην	12 μην	15 μην	18 μην	24 μην	4-6 ετ	11-12 ετ	13-18 ετ
Ηπατίτιδας Β (Hep B) ¹	Hep B ^{1a}	Hep B ^{1b} (1-2 δόσεις)				Hep B						
			Hep B ^{1c}	Hep B		Hep B				Hep B (όλες οι δόσεις)		
Διφθερίτιδας, Τετάνου, Κοκκύτη (DTaP) ²			DTaP	DTaP	DTaP		DTaP			DTaP	Tdap ^{2a,2b}	
Πολιομυελίτιδας (IPV) ³			IPV	IPV		IPV				IPV		
Διφθερίου τύπου B ⁴			Hib	Hib	Hib		Hib					
Μηνιγγιτιδόκοκκου C (MCC) ⁵			MCC	MCC						MCC		
Πνευμονόκοκκου (PCV) ⁶			PCV	PCV	PCV		PCV			PCV (PPV) ^{6a}		
Όλας, Παροτίτιδας, Ερυθράς (MMR) ⁷						MMR				MMR		
Αντιμετώριδας (Var) ⁸						Var				Var		
Ιός Ανθρώπινου Θηλοκαϊκτον (HPV) ⁹												HPV κορίτσια 12-15 ετ 3 δόσεις
Ηπατίτιδας Α (Hep A) ¹⁰										Hep A (2 δόσεις)		
Φυματίωσης (BCG) ¹¹						Mantoux				Mantoux ^{11a} BCG	Mantoux ^{11b}	
Γρίπης (INFL) ¹²												INFL (ετήσιος)

Εκ 1 Χρονοδιαγράμμιση εμβολιασμών για παιδιά και εφήβους
 Τα εμβόλια κάτω από τη διακεκομμένη γραμμή συνιστώνται για σπάνιους εμβολιασμούς. (βλ. σημειώσεις της σελ. 1)
 [Γκρι] Ένας ή περισσότερες δόσεις του εμβολιασμού. Στην περίπτωση αναγράφονται οι δόσεις που εμβολίου που γίνεται σύμφωνα με τους ηλικιών, όταν είναι διαφορετικές από μία. Το κύριο ηλικιών διαφορετικές τις εμβολιασμού είναι η δυνατότητα να χρησιμοποιούνται μονοδόσιμα ή πολυδόσιμα (συνδυασμένα) εμβόλια ή και συνδυασμός μονοδόσιμων-συνδυασμένων.
 [Λευκό] Ένας ή περισσότερες δόσεις του εμβολιασμού όταν αυτός δεν έχει πραγματοποιηθεί κατά το αναμενόμενο σχήμα ως προς την ηλικία και ως τις δόσεις (βλ. σημειώσεις πινάκων 5 και 6)

*Εικόνα 21: Νέο εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμών*¹⁰⁵

3.14 Διατήρηση του εμβολίου

Το εμβόλιο της ηπατίτιδας Α πρέπει να διατηρείται στο ψυγείο, σε θερμοκρασία

από 2 έως 8 βαθμούς Κελσίου και δεν πρέπει να καταψύχεται.

Εντούτοις η ανοσογονικότητα και η δραστηριότητα του εμβολίου δεν αναστέλλονται, αν παραμείνει σε θερμοκρασία 37 βαθμών Κελσίου για μέχρι και μία εβδομάδα ⁶⁶.

3.15 Χρήση ανοσοσφαιρίνης μετά από έκθεση στον ιό

Σε άτομα που έχουν εκτεθεί πρόσφατα στον ιό της ηπατίτιδας Α και δεν έχουν προηγουμένως εμβολιαστεί, θα πρέπει να χορηγηθεί εφάπαξ μία δόση ανοσοσφαιρίνης (0,02-0,06 ml/kg), το συντομότερο δυνατόν. Η αποτελεσματικότητα της ανοσοσφαιρίνης αν χορηγηθεί σε χρόνο περισσότερο από δύο εβδομάδες μετά την έκθεση στον ιό της ηπατίτιδας Α, δεν έχει τεκμηριωθεί. Σε άτομα που έχουν λάβει μία δόση εμβολίου ηπατίτιδας Α, τουλάχιστο ένα μήνα πριν την έκθεση στον ιό, δεν χρειάζεται να χορηγηθεί ανοσοσφαιρίνη.

Επειδή η ηπατίτιδα Α δεν μπορεί να διαγνωσθεί αξιόπιστα, με βάση μόνο τα κλινικά ευρήματα, συνιστάται να γίνεται επιβεβαίωση της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Α, με ορολογικό έλεγχο anti-HAV IgM, πριν τη χορήγηση ανοσοσφαιρίνης.

Αν σε ένα άτομο στο οποίο πρόκειται να χορηγηθεί ανοσοσφαιρίνη, συνιστάται και ο εμβολιασμός για ηπατίτιδα Α, (π.χ. άτομο με πρόσφατη έκθεση στο ιό, το οποίο όμως έχει ένδειξη για εμβολιασμό), αυτό μπορεί να γίνει ταυτόχρονα, η ένεση όμως θα πρέπει να γίνει σε διαφορετικό σημείο. Σε αντίθεση με την ανοσοσφαιρίνη, το εμβόλιο δεν έχει ένδειξη για προφύλαξη μετά την έκθεση στον ιό της ηπατίτιδας Α. Είναι αναγκαία η ολοκλήρωση των συγκριτικών μελετών ανάμεσα στην ανοσοσφαιρίνη και το εμβόλιο της ηπατίτιδας Α, για χορήγηση του δεύτερου ως προφύλαξη μετά την έκθεση ενός ατόμου στον ιό της ηπατίτιδας Α.

Ανοσοσφαιρίνη θα πρέπει να χορηγείται σε άτομα που δεν έχουν προηγούμενα εμβολιαστεί, στις παρακάτω περιπτώσεις:

➤ Άτομα που βρίσκονται σε στενή προσωπική επαφή με νοσούντες

Ανοσοσφαιρίνη θα πρέπει να χορηγηθεί σε όλα τα άτομα που δεν έχουν προηγούμενα εμβολιαστεί με το εμβόλιο της ηπατίτιδας Α και συμβιώνουν στο ίδιο σπίτι ή έχουν σεξουαλικές επαφές, με άτομα στα οποία έχει επιβεβαιωθεί με

ορολογικό έλεγχο ότι νοσούν από ηπατίτιδα Α. Ανοσοσφαιρίνη καθώς και εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας Α, θα πρέπει να χορηγηθούν και σε άτομα που κάνουν κοινή χρήση σύριγγας, με άτομα στα οποία έχει επιβεβαιωθεί με ορολογικό έλεγχο ότι νοσούν από ηπατίτιδα Α. Ανοσοσφαιρίνη επίσης θα πρέπει να χορηγηθεί και σε άτομα που έχουν διαρκή επαφή με νοσούντες με ηπατίτιδα Α, π.χ. φύλαξη νηπίων.

➤ ***Παιδικοί σταθμοί***

Ανοσοσφαιρίνη θα πρέπει να χορηγηθεί στο σύνολο του προσωπικού παιδικών σταθμών που δεν έχουν προηγουμένως εμβολιαστεί, εάν: 1) ένα ή περισσότερα περιστατικά ηπατίτιδας Α, έχουν επιβεβαιωθεί στα παιδιά ή στο προσωπικό του σταθμού, ή, 2) περιστατικά ηπατίτιδας Α επιβεβαιωθούν σε δύο ή περισσότερες οικογένειες παιδιών του παιδικού σταθμού.

➤ ***Έκθεση από κοινόχρηστες πηγές***

Αν σε χειριστή τροφίμων διαγνωσθεί ηπατίτιδα Α, θα πρέπει να χορηγηθεί ανοσοσφαιρίνη σε όλους τους χειριστές τροφίμων στον ίδιο χώρο εργασίας με τον νοσούντα.

3.16 Επιδημιολογική επιτήρηση- καταγραφή περιστατικών

Η ηπατίτιδα Α είναι μία νόσος που μπορεί πολύ εύκολα να προσβάλει μεγάλο αριθμό ατόμων σε μια ορισμένη περιοχή. Αυτό οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στον τρόπο μετάδοσης, καθώς επίσης και στο γεγονός ότι μπορεί κάποιος να νοσεί υποκλινικά, χωρίς συμπτωματολογία, και να μεταδίδει τον ιό σε γειτονικά του άτομα.

Στις περισσότερες χώρες του κόσμου καθώς και στην Ελλάδα, κάθε κρούσμα ηπατίτιδας Α πρέπει να δηλώνεται στις υγειονομικές αρχές και να λαμβάνονται όλα τα απαιτούμενα μέτρα για περιορισμό της μετάδοσης της λοίμωξης σε άλλα άτομα.

Στην παρακάτω εικόνα φαίνεται το δελτίο καταγραφής για την ηπατίτιδα Α.

ΔΕΛΤΙΟ ΔΗΛΩΣΗΣ ΛΟΙΜΩΔΟΥΣ ΝΟΣΗΜΑΤΟΣ - ΥΔ11
ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Α, ΟΞΕΙΑ

► Ημερομηνία δήλωσης: ____/____/____

ΣΥΜΠΛΗΡΩΝΕΤΑΙ ΑΠΟ
ΔΙΚΗΝ ΥΓΕΙΑΣ ΝΟΜΟΥ

► Μονάδα υγείας / ιδιώτης
που δηλώνει το κρούσμα:

NOM

ΑΣΘΕΝΗΣ			
1.1 Επώνυμο:		► Όνομα:	
1.2 Ημέρια γέννησης: ____/____/____		Η Ηλικία: ____ ετών μηνών ημερών	
1.3 Φύλο: <input type="checkbox"/> Άρρεν <input type="checkbox"/> Θήλυ		(ΣΗΜΕΙΩΝΕΤΑΙ ΜΟΝΟ ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΓΝΩΣΤΗ Η ΗΜΕΡΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ)	
1.4 Τόπος κατοικίας: ► Νομός:		► Πόλη/χωριό:	
Στοιχεία για επικοινωνία: ► Δύση:		► Τηλ.:	
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ			
2.1 Υπάρχει σύνδεση με άλλο κρούσμα:		<input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/> ΝΑΙ → Σχέση:	
2.2 Πηγαίνει σχολείο, παιδ. σταθμό, σχολή ή ζει σε ομαδική διαβίωση:		<input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/> ΝΑΙ → Παιδιά:	
2.3 Ανήκει σε ειδική πληθυσμιακή ομάδα:		<input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/> ΝΑΙ → Παιδιά:	
2.4 Έχει αλλοδαπή εθνικότητα:		<input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/> ΝΑΙ → Χώρα:	
ΕΑΝ ΑΛΛΟΔΑΠΟΣ: ► Είναι:		<input type="checkbox"/> Μετανάστης <input type="checkbox"/> Ταξιδιώτης <input type="checkbox"/> Άλλο →	
2.5 Ταξίδεψε πρόσφατα στο εξωτερικό: (κατά τις 2-6 εβδομ. πριν από έναρξη νόσου)		<input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/> ΝΑΙ → Πού-πότε:	
2.6 Εργάζεται σε παιδικό σταθμό:		<input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/> ΝΑΙ → Παιδιά:	
2.7 Εργάζεται σε χειρισμό τροφίμων:		<input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/> ΝΑΙ → Παιδιά:	
2.8 Έχει χρόνια ηπατοπάθεια:		<input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/> ΝΑΙ → Τι:	
2.9 Εμβολιασμός για Ηπ. Α:		<input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/> ΝΑΙ Ημερομηνία τελευταίας δόσης: ____/____/____ → Αριθ. δόσεων:	
ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ			
3.1 Ημέρια έναρξης συμπτωμάτων: ____/____/____		ΣΥΜΠΛΗΡΩΝΕΤΑΙ ΑΠΟ ΔΙΚΗΝ ΥΓΕΙΑΣ Η ΚΕΕΛ ΑΦΗΣΤΕ ΚΕΝΟ <input type="checkbox"/> Επιβεβαιωμένο	
3.2 Νοσηλεία σε Νοσοκομείο: <input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ		Κατάσταση κρούσματος: <input type="checkbox"/> Πιθανό	
ΕΑΝ ΝΟΣΗΛΕΙΑ: ► Νοσοκομείο:		→ Ημέρια εισαγωγής: ____/____/____	
3.3 Ίκτερος: <input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/> ΝΑΙ		3.4 Κεραυνοβόλος οξεία ηπατίτιδα: <input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/> ΝΑΙ	
3.5 Έκβαση: <input type="checkbox"/> Ιαση <input type="checkbox"/> Ακόμη ασθενής <input type="checkbox"/> Θάνατος → Ημέρια θανάτου: ____/____/____			
► Ο/η θεράπων ιατρός:		Υπογραφή (δ. σφραγίδα):	
► Τηλέφωνο για συνεννόηση:			
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ			
Ηπ. Α	4.1 Ολικό anti-HAV: <input type="checkbox"/> ΑΡΝ <input type="checkbox"/> ΘΕΤ <input type="checkbox"/> ΑΓΝ	4.2 anti-HAV IgM: <input type="checkbox"/> ΑΡΝ <input type="checkbox"/> ΘΕΤ <input type="checkbox"/> ΑΓΝ	
Ηπ. Β	4.3 HBsAg: <input type="checkbox"/> ΑΡΝ <input type="checkbox"/> ΘΕΤ <input type="checkbox"/> ΑΓΝ	4.4 anti-HBc IgM: <input type="checkbox"/> ΑΡΝ <input type="checkbox"/> ΘΕΤ <input type="checkbox"/> ΑΓΝ	
Ηπ. C	4.5 anti-HCV (ΕΙΑ): <input type="checkbox"/> ΑΡΝ <input type="checkbox"/> ΘΕΤ <input type="checkbox"/> ΑΓΝ	4.6 Άλλο κύρημα:	
Βιοχημ.	4.7 SGOT/AST (u/L):	4.8 SGPT/ALT (u/L):	Υπογραφή (δ. σφραγίδα):
► Ο/η εργαστηριακός ιατρός:			

ΤΟ ΔΕΛΤΙΟ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΣΥΜΠΛΗΡΩΘΕΙ ΕΙΤΕ ΑΠΟ ΤΟΝ ΘΕΡΑΠΟΝΤΑ ΚΑΙ ΤΟΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟ ΙΑΤΡΟ
ΕΙΤΕ ΑΠΟ ΕΝΑΝ ΓΙΑΤΡΟ ΜΟΝΟ, ΚΛΙΝΙΚΟ Ή ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟ.

Εικόνα 22: Δελτίο δήλωσης για ηπατίτιδα Α

4 ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Α ΚΑΙ ΧΕΙΡΙΣΤΕΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

4.1 Διεθνή δεδομένα

Παρακάτω αναφέρω μερικά χαρακτηριστικά παραδείγματα περιπτώσεων επιδημιών ηπατίτιδας Α, στις οποίες, με βάση τα επιδημιολογικά δεδομένα, ενοχοποιήθηκαν χειριστές τροφίμων.

1. Τον Ιούλιο 1980, πραγματοποιήθηκε μία οικογενειακή συνάντηση 46 ατόμων στα Uinta Mountains, στην πολιτεία της Γιούτα. Τα τρόφιμα τα οποία καταναλώθηκαν στη συνάντηση ετοιμάστηκαν στο σπίτι από 8 μέλη της οικογένειας. Μετά τη συνάντηση διαγνώστηκε ηπατίτιδα Α σε 14 μέλη της οικογένειας. Η έρευνα που επακολούθησε, αποκάλυψε ότι ανάμεσα στα 14 άτομα που νόσησαν, ήταν και 4 άτομα που ετοίμασαν τα τρόφιμα¹⁰⁷.
2. Τον Ιούνιο 1981 αναφέρθηκαν στο Monmouth County, New Jersey αρκετές περιπτώσεις με ηπατίτιδα Α. Από το σύνολο των ατόμων που εμφάνισαν ηπατίτιδα Α, 55 άτομα είχαν καταναλώσει τροφή σε ένα συγκεκριμένο Μεξικάνικο εστιατόριο. Μετά από έρευνα που διεξήχθη, αποδείχθηκε ότι δύο υπάλληλοι του εστιατορίου ήταν άρρωστοι με ηπατίτιδα Α την ίδια περίοδο. Το εστιατόριο έκλεισε για προληπτικούς λόγους και σε περίπου 1.450 άτομα που είχαν φάει στο εστιατόριο χορηγήθηκε ανοσοσφαιρίνη¹⁰⁸.
3. Από τις 18 Ιουνίου έως τις 20 Ιουλίου 1988, 32 επιβεβαιωμένα εργαστηριακά περιστατικά με ηπατίτιδα Α αναφέρθηκαν σε άτομα που διέμεναν μόνιμα ή επισκέφτηκαν το Peters Creek στην Αλάσκα.

Ανάμεσα στις 8 Ιουλίου και 14 Αυγούστου, αναφέρθηκαν άλλα 23 περιστατικά που αφορούσαν άτομα που διέμεναν μαζί με τα άτομα που νόσησαν την πρώτη φορά. Στην έρευνα που ακολούθησε, φάνηκε ότι 14 από τα άτομα που νόσησαν πρώτα και 7 από τα άτομα που διέμεναν μαζί τους, είχαν καταναλώσει μεταξύ 23 Μαΐου και 10 Ιουνίου ένα αναψυκτικό που παρασκευάζονταν καθημερινά σε τοπικό σούπερ μάρκετ.

Σε ορολογικό έλεγχο στον οποίο υποβλήθηκαν 4 από τους 5 εργαζόμενους του σούπερ μάρκετ, τα αποτελέσματα ήταν αρνητικά για IgM anti-HAV. Η πέμπτη υπάλληλος, η οποία ήταν και ένα από τα άτομα

που παρασκευάζαν το αναψυκτικό αρνήθηκε να εξεταστεί και ανέφερε ότι ήταν απόλυτα υγιής. Παρ' όλα αυτά συγγενικό άτομο που ζούσε μαζί με την παραπάνω υπάλληλο, νόσησε από ηπατίτιδα Α στις αρχές Ιουνίου. Όπως μάλιστα ανέφερε, η υπάλληλος του σούπερ μάρκετ εμφάνισε ίκτερο ταυτόχρονα με τη δική της ασθένεια ¹⁰⁹.

4. Στις 30 Σεπτεμβρίου 1988 άρχισαν να εμφανίζονται περιστατικά με ηπατίτιδα Α σε εργαζόμενους στην πρωινή βάρδια σε εμπορικές εταιρίες, στην περιοχή του Greensboro στη νότια Καρολίνα. Μια πρόχειρη έρευνα έδειξε ότι μπορεί να υπάρχει κάποια σχέση με κοντινό εστιατόριο, το οποίο σέρβιρε σε καθημερινή βάση περίπου 400 γεύματα. Τα περιστατικά με ηπατίτιδα Α που δηλώθηκαν τελικά ήταν 32.

Διαπιστώθηκε ότι μόνο οι πελάτες του εστιατορίου που κατανάλωσαν σάντουιτς και παγωμένο τσάι είχαν νοσήσει.

Έγινε έλεγχος για IgM anti-HAV σε όλους τους εργαζόμενους και ένας από αυτούς βρέθηκε IgM anti-HAV (+). Ο ίδιος αρνήθηκε ότι έχει συμπτώματα ηπατίτιδας Α ή ότι ανήκει σε ομάδα υψηλού κινδύνου. Παρ' όλα αυτά υπήρχαν υποψίες ότι είναι χρήστης ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών. Ο εργαζόμενος αυτός ήταν επίσης υπεύθυνος για την παρασκευή αναψυκτικών και σάντουιτς στο εστιατόριο.

Το εστιατόριο έκλεισε για 24 ημέρες και χορηγήθηκε ανοσοσφαιρίνη σε όλους τους υπαλλήλους του εστιατορίου. Επίσης χορηγήθηκε ανοσοσφαιρίνη σε όλους τους πελάτες που είχαν καταναλώσει φαγητό δύο εβδομάδες πριν την έναρξη των κρουσμάτων ¹⁰⁹.

5. Στις 26 Νοεμβρίου 1990 διαγνώστηκε ηπατίτιδα Α σε έναν εργαζόμενο σε εστιατόριο στη επαρχία Cass του Μισούρι. Τα καθήκοντα του συγκεκριμένου υπαλλήλου ήταν να πλένει ταψιά και δοχεία φαγητού. Από 7 Δεκεμβρίου 1990 μέχρι 10 Ιανουαρίου 1991 διαγνώστηκε ηπατίτιδα Α σε 110 άτομα, μεταξύ των οποίων και σε 4 σερβιτόρους που είχαν καταναλώσει τροφή στο εστιατόριο. Δύο άτομα κατέληξαν από οξεία ηπατίτιδα.

Από την έρευνα που ακολούθησε διαπιστώθηκε ότι ο υπάλληλος που είχε αρχικά νοσήσει, συχνά βοηθούσε στο ξεφόρτωμα νωπών προϊόντων ή έκοβε μαρούλι για την παρασκευή της σαλάτας.

Το Δεκέμβριο 1990 και τον Ιανουάριο 1991 χορηγήθηκε ανοσοσφαιρίνη σε 22 εργαζόμενους στο εστιατόριο και σε 3.000 πελάτες που ήταν

επίνοσοι για ηπατίτιδα Α ¹¹⁰.

6. Στις 10 Απριλίου 1991 ένας υπάλληλος που παρασκεύαζε σάντουιτς σε κατάστημα με τρόφιμα στο κέντρο του Milwaukee στο Wisconsin, καθώς επίσης και στο κυλικείο του πανεπιστημίου παρουσίασε συμπτώματα για Ηπατίτιδα Α, συμπεριλαμβανομένου και ίκτερου και εξαιρέθηκε από την εργασία του. Διαγνώστηκε εργαστηριακά οξεία ηπατίτιδα Α.

Στις 27 Απριλίου 8 φοιτητές παρουσιάστηκαν στο ιατρείο του πανεπιστημίου με συμπτώματα ηπατίτιδας. Στις 28 Απριλίου άλλα 60 άτομα με ηπατίτιδα Α δηλώθηκαν στις τοπικές αρχές υγείας. Συνολικά 230 άτομα νόσησαν, 50 από αυτούς είχαν καταναλώσει τροφή στο κυλικείο του πανεπιστημίου ενώ 180 είχαν καταναλώσει τροφή στο κατάστημα της πόλης ¹¹⁰.

7. Τον Ιούνιο 2002 εκδηλώθηκε επιδημία ηπατίτιδας Α στο Bari, στην περιοχή της Puglia, στη Νότια Ιταλία. Αφορούσε 26 άτομα τα οποία είχαν καταναλώσει θαλασσινά σε τοπικό εστιατόριο. Μετά την έρευνα που ακολούθησε διαπιστώθηκε ότι ένας υπάλληλος του εστιατορίου είχε ηπατίτιδα Α. Εργαζόταν στο εστιατόριο από την έναρξη των συμπτωμάτων, στις 23 Μαΐου μέχρι τις 27 Μαΐου που νοσηλεύτηκε στο νοσοκομείο ¹¹¹.
8. Τον Μάιο 2008 επιβεβαιώθηκαν τουλάχιστο 44 περιστατικά με ηπατίτιδα Α στην πρωτεύουσα της Λετονίας, Ρίγα. Όλοι όσοι νόσησαν είχαν σχέση με ένα συγκεκριμένο εστιατόριο.

Από τα 44 άτομα που νόσησαν, τα 7 ήταν εργαζόμενοι στο εστιατόριο και οι 37 ήταν πελάτες εργαζόμενοι σε γειτονικά γραφεία, που κατανάλωσαν μεσημεριανό στο εστιατόριο.

Η πηγή των της λοίμωξης θεωρείται ότι είναι ένας από το προσωπικό του εστιατορίου, τα συμπτώματα του οποίου είχαν ξεκινήσει από τις 22 Μαρτίου και νοσηλεύτηκε στο νοσοκομείο στις 4 Απριλίου.

Τα συμπτώματα της νόσου εμφανίστηκαν στους υπόλοιπους 43 ασθενείς από τις 3 έως τις 27 Απριλίου.

Εκτός από τα 44 περιστατικά, επιβεβαιώθηκε ένα περιστατικό στη Γερμανία και είναι υπό διερεύνηση άλλα δύο πιθανά περιστατικά. Ένα στην Εσθονία και ένα στη Λιθουανία. Και τα 3 αυτά περιστατικά είχαν καταναλώσει τροφή στο συγκεκριμένο εστιατόριο μέσα στο Μάρτιο ¹¹².

Σε μία βιβλιογραφική ανασκόπηση ¹¹³ που δημοσιεύθηκε το 2007 αναλύθηκαν 72 δημοσιεύσεις, από το 1927 έως το 2007. Αυτές αφορούσαν 816 τροφιμογενείς επιδημίες στις οποίες ταυτοποιήθηκαν 14 παθογόνοι μικροοργανισμοί. Σε όλες τις παραπάνω επιδημίες αρχική εστία της λοίμωξης ήταν κάποιος χειριστής τροφίμων.

Η λοίμωξη από ηπατίτιδα Α ευθυνόταν για το περίπου 10% (84) των επιδημιών και προσβλήθηκαν συνολικά 5.046 άτομα (πίνακας 10).

Πίνακας 10: Μικροοργανισμοί που ταυτοποιήθηκαν παγκοσμίως σε τροφιμογενείς επιδημίες και εστία της λοίμωξης ήταν χειριστές τροφίμων, 1927- 2006

Αιτιολογικός παράγοντας	Αριθμός επιδημιών (%)	Αριθμός περιστατικών (%)
Ιοί	491 (60,2)	37.778 (46,8)
Norovirus	274 (33,6)	27.081 (33,6)
Hepatitis A virus	84 (10,3)	5.046 (6,3)
Viral/ probable norovirus	64 (7,8)	2.085 (2,6)
Unknown viral	57 (7,0)	2.148 (2,7)
Rotavirus	12 (1,5)	1.418 (1,8)
Βακτήρια	280 (34,3)	38.536 (47,8)
<i>Salmonella</i> (non typhoidal)	130 (15,9)	9.136 (11,3)
<i>Salmonella</i> Typhi	21 (2,6)	757 (0,9)
<i>Staphylococcus aureus</i>	53 (6,5)	6.423 (8,0)
<i>Shigella</i> spp.	33 (4,0)	15.276 (18,9)
<i>Streptococcus</i> groups A and G	17 (2,1)	3.670 (4,5)
<i>Vibrio cholerae</i>	11 (1,3)	2.399 (3,0)
<i>Yersinia enterocolitica</i>	7 (0,9)	532 (0,7)
<i>Campylobacter jejuni</i>	5 (0,6)	238 (0,3)
<i>Escherichia coli</i> O157:H7 and O6:H16	3 (0,4)	105 (0,1)

enterotoxigenic <i>E. Coli</i>		
Παράσιτα	23 (2,8)	3.852 (4,8)
<i>Cyclospora cayetanensis</i>	11 (1,3)	3.393 (4,2)
<i>Giardia lamblia</i> / <i>intestinalis</i>	9 (1,1)	302 (0,4)
<i>Cryptosporidium</i> spp.	3 (0,4)	157 (0,2)
Άγνωστα	22 (2,7)	516 (0,6)
Σύνολο	816 (100,0)	80.682 (100,0)

Πίνακας 11: Γεωγραφική κατανομή με τροφιμογενείς επιδημίες στις οποίες εστία της λοίμωξης ήταν χειριστές τροφίμων, 1927- 2006

Γεωγραφική περιοχή	Αριθμός επιδημιών (%)	Αριθμός περιστατικών (%)
ΗΠΑ	647 (79,3)	54.888 (68,0)
Καναδάς	62 (7,6)	3.320 (4,1)
Ευρώπη	63 (7,7)	7.694 (9,5)
Αυστραλία/ Ασία	27 (3,3)	4.680 (5,8)
Μέση Ανατολή	3 (0,4)	400 (0,5)
Λ. Αμερική/ Καραϊβική	6 (0,7)	5.408 (6,7)
Αφρική	4 (0,5)	2.394 (3,0)
Άγνωστο	2 (0,2)	55 (0,1)
Διάφορες χώρες	2 (0,2)	1.843 (2,3)
Σύνολο	816 (100,0)	80.682 (100,0)

Η μετανάλυση των βιβλιογραφικών αναφορών ¹¹³ δείχνει μια σημαντική αύξηση των επιδημιών, από τη δεκαετία του 1960 μέχρι και το 2006, με κορύφωση των επιδημικών εξάρσεων στη δεκαετία του 1990 (Πίνακας 12). Με τα στοιχεία που υπάρχουν μέχρι το 2006, υπολογίζεται ο αναμενόμενος αριθμός των επιδημικών εξάρσεων να είναι περίπου 390 για τη δεκαετία του 2000. Αυτό θα πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη και από τις αρχές δημόσιας υγείας και από τους

υπεύθυνους στις βιομηχανίες τροφίμων, ειδικότερα δε από τους υπεύθυνους σε χώρους εστίασης.

Πίνακας 12: Αριθμός περιστατικών με τροφιμογενείς επιδημίες, στις οποίες εστία της λοίμωξης ήταν χειριστές τροφίμων, ανά δεκαετία, 1927-2006

Δεκαετία	Αριθμός επιδημιών	Αριθμός περιστατικών
1920	1	138
1930	0	0
1940	1	18
1950	1	600
1960	10	1.958
1970	73	5.791
1980	191	31.413
1990	306	24.736
2000- 2006 [§]	233	16.028
Σύνολο	816	80.682
[§] Τα στοιχεία για το 2006 είναι λίγα, διότι δεν έχουν δημοσιευτεί όλες οι αναφορές που έχουν δηλωθεί στις αρχές για τις τροφιμογενείς επιδημίες		

4.2 Ελληνικά δεδομένα

Δεν υπάρχουν στοιχεία για την Ελλάδα που να αφορούν εξάρσεις κρουσμάτων ηπατίτιδας Α, και στα οποία να εμπλέκονται χειριστές τροφίμων. Αυτό οφείλεται σε μεγάλο βαθμό, στο γεγονός ότι δεν δηλώνονται όλα τα κρούσματα της ηπατίτιδας Α, ή πολλές φορές τα συμπτώματα δεν είναι εμφανή και η νόσος είναι υποκλινική.

Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται οι τροφιμογενείς επιδημίες που δηλώθηκαν στον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας εκ μέρους της Ελλάδας, για το διάστημα 1993 έως 1998. Βλέπουμε ότι η ηπατίτιδα Α είναι μέσα στα τρία πρώτα νοσήματα που προκάλεσαν αυτές τις επιδημίες.

Πίνακας 13: Τροφιμογενείς επιδημίες, Ελλάδα, 1993- 1998

Νόσημα	1993	1994	1995	1996	1997	1998
Σαλμονέλωση	1.423	1.928	1.652	986	578	922
<i>Επίπτωση</i>	13.6	18.4	15.7	9.4	5.5	8.8
Καρμυλοβακτηρίωση	-		-			136
<i>Επίπτωση</i>	-	-	-	-	-	1.3
Σιγγέλωση	33	88	24	346	21	92
<i>Επίπτωση</i>	0.3	0.8	0.2	3.3	0.2	0.9
Λιστερίωση	-	-	-	-	-	1
<i>Επίπτωση</i>	-	-	-	-	-	0.0
Χολέρα	1	-	-	-	-	-
<i>Επίπτωση</i>	0.0	-	-	-	-	-
Βρουκέλλωση	112	171	271	280	360	440
<i>Επίπτωση</i>	1.1	1.6	2.6	2.7	3.4	4.2
Ηπατίτιδα Α	123	259	295	107	131	261
<i>Επίπτωση</i>	1.2	2.5	2.8	1.0	1.2	2.5
Εχινοκοκκίαση	326	326	213	164	101	-
<i>Επίπτωση</i>	3.1	3.1	2.0	1.6	1.0	-
Γιαρδίαση	-	-	-	-	-	42
<i>Επίπτωση</i>	-	-	-	-	-	0.4

Πηγή: WHO Surveillance Programme for Control of Foodborne Infections and Intoxications in Europe - 7th Report

5 ΦΑΡΜΑΚΟΟΙΚΟΝΟΜΙΑ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Α

Οι Chossegros και συνεργάτες υπολόγισαν το πραγματικό κόστος ενός περιστατικού HAV αξιολογώντας τις απαντήσεις που έλαβαν με ερωτηματολόγιο από 92 ενήλικες ασθενείς με ηπατίτιδα Α, των οποίων τα δείγματα είχαν ελεγχθεί σε ιδιωτικά ιατρικά εργαστήρια στη Λυών της Γαλλίας ¹¹⁴.

Για κάθε ένα περιστατικό ηπατίτιδας Α που είχε ελεγχθεί το συνολικό κόστος ανέρχονταν σε 11.789 γαλλικά φράγκα. Οι επισκέψεις στο γιατρό και η φαρμακευτική αγωγή που έλαβαν αντιστοιχούσαν στο 20% του κόστους. Ο μέσος αριθμός των επισκέψεων ήταν 5,3 και ο μέσος όρος των αιμοληψιών ήταν 4,9. Το μέσο κόστος από τις χαμένες εργάσιμες ανέρχονταν σε 8.423 γαλλικά φράγκα ή ποσοστό 71% του συνολικού κόστους και ήταν μεγαλύτερο από το κόστος για την αντιμετώπιση της νόσου από το εθνικό σύστημα υγείας (6.500 γαλλικά φράγκα).

Στην επιδημία της Puglia, στη νότια Ιταλία το 1996, το κόστος ήταν 3.280 ευρώ για κάθε ένα περιστατικό ηπατίτιδας Α, ενώ το συνολικό κόστος για την αντιμετώπιση της επιδημίας ανήλθε σε 36.000.000 ευρώ ¹¹⁵.

Epatite A: cost analysis

Average cost of a HAV case:
3,280 Euros

Cost of the 1996/97 outbreak in Puglia:
> 36,000,000 Euros

PharmacoEconomics 1998, 13(2): 257-266

Το 1992 σε μία κοινή τροφιμογενή επιδημία στις Η.Π.Α. στην οποία ενεπλάκησαν 43 άτομα, το εκτιμώμενο κόστος για ιατροφαρμακευτική αντιμετώπιση και έλεγχο της νόσου, ήταν περίπου \$ 800.000 ⁹⁶.

6 ΣΥΖΗΤΗΣΗ- ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τις βιβλιογραφικές αναφορές που παρουσιάστηκαν καταδεικνύεται ότι σε πολλές περιπτώσεις τροφιμογενούς επιδημίας με ηπατίτιδα Α, αρχική εστία είναι κάποιος χειριστής τροφίμων. Ένας χειριστής τροφίμων μπορεί να μολύνει δεκάδες ή ακόμη και εκατοντάδες άτομα.

Το κόστος για την αντιμετώπιση μιας επιδημίας και για τον περιορισμό της εξάπλωσής της είναι αρκετά υψηλό, όπως μαρτυρούν τα στοιχεία που έχω παρουσιάσει.

Η ανοσοσφαιρίνη για να μπορέσει να βοηθήσει στον περιορισμό μιας επιδημίας πρέπει να δοθεί όσο το δυνατόν νωρίτερα (τρεις μέρες έως πέντε εβδομάδες), από την έναρξη της επιδημίας, η δε δράση της διαρκεί περίπου 6 μήνες.

Ο μαζικός εμβολιασμός για ηπατίτιδα Α φαίνεται να έχει πολύ καλά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της εξάπλωσης μιας επιδημίας, όπου έχει εφαρμοστεί.

Με βάση όλα τα παραπάνω, πρότασή μου είναι ο μαζικός εμβολιασμός για ηπατίτιδα Α να εφαρμόζεται σε όλους τους χειριστές τροφίμων. Σε συνδυασμό με τις σωστές συνθήκες υγιεινής και καθαριότητας οι τροφιμογενείς επιδημίες ηπατίτιδας Α μπορούν να περιοριστούν δραστικά και να επέλθει σημαντική εξοικονόμηση πόρων για τα εθνικά συστήματα υγείας.

7 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. [Hepatitis A, WHO/CDS/CSR/EDC/2000.7](#)
2. Prevention of Hepatitis A Through Active or Passive Immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practises (ACIP), *MMWR* 1996; 45: [No.RR-15]
3. **Ηπατίτιδα Α, Στ. Χατζηγιάννης, 1996**
4. **Επιδημιολογική επιτήρηση της οξείας ηπατίτιδας Α στην Ελλάδα, 1998-2003, Μ. Ψυχογιού και συν. Κ.Ε.Ε.Λ**
5. Epidemiological patterns of Hepatitis A and B in Athens, Greece in 2001. 9th European Program for Intervention Epidemiology Training (EPIET)/ EPIET Alumni Network (EAN) Scientific Seminar, Minorca, Spain 2004; Oct 14-16, Abstract 5
6. Guidelines for the control of Hepatitis A virus infection, PHLS Advisory Committee on Vaccination and Immunization, *Commun. Dis. Public Health* 2001; 4: 213--27
7. Current recommendations on HAV control in selected countries in Europe. *Viral Hepatitis Prevention Board*, 1999.
8. Advances in Hepatitis A prevention in travellers. R Steffen et al. *J of Med Viro* 1994, 44: 460--62.
9. Cost-Benefit analysis of active vaccination campaigns against hepatitis A among day care centre personnel in Israel. Chodick G et al. *Pharmacoeconomics* 2001, 19(3): 281--291.
10. Immunogenicity of Hepatitis A vaccine in decompensated liver disease. Dumont JA et al. *Am J Gastroenterol* 1999, 94(6): 1601--4.
11. Immunogenicity of hepatitis A vaccination in Decompensated Cirrhotic patients. Arguedas MR et al. *Hepatology* 2001, 34(1): 28--31.
12. Vaccination of sexually active homosexual men against hepatitis A: Analysis of costs and benefits. Jacobs RJ et al. *J of Gay and Lesbian Medical Association* 1999, 3(2): 51--58.

13. *Canadian Immunization Guide*, Sixth Edition, 2002.
14. Hepatitis A among health workers in Paris Hospitals. Domart M et al. *J of Med Virol* 1999, 58: 321--24.
15. Efficacy of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis A infection: a randomised trial. Sagliocca L et al. *Lancet* 1999, 353:1136--39.
16. Hepatitis A vaccine for secondary hepatitis A infection. Beutels P et al. *Lancet* 1999, 354: 340--41.
17. A program to control an outbreak of hepatitis A in Alaska by using an inactivated hepatitis A vaccine. McMahon BJ et al. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996, 150: 733--739.
18. Interruption of an outbreak of hepatitis A in two villages by vaccination. Prikazsky V et al. *J of Med Virol* 1994, 44: 457--459.
19. Control of a community-wide outbreak of hepatitis A by mass vaccination with inactivated hepatitis A vaccine. Zamir C et al. *Eur J Clin Microbio Infect Dis* 2001, 20(3): 185--187.
20. Use of Hepatitis A Vaccine in a community-wide outbreak of hepatitis A. Craig AS et al. 1998, 27(3): 531--5.
21. Experience of hepatitis A vaccination during an outbreak in a nursery school of Tuscany, Italy. Bonanni P et al. *Epidemiol Infect* 1998, 121(1): 377--80.
22. Hepatitis A control in a refugee camp by active immunization. Kaic B et al. *Vaccine* 2001, 19(27): 3615--19.
23. Use of hygiene advice and active immunization to control an outbreak of hepatitis A. Marks PJ et al. *Commun Dis Public Health* 2001, 4(3):158--62.
24. Control of a community hepatitis A outbreak using hepatitis A vaccine. Irwin DJ et al. *Commun Dis Public Health* 1999, 2: 184--7.
25. Cost-Effective analysis of hepatitis A prevention in Ireland. Rajan E et al.

Am J Gastroenterol 2000, 95(1): 223--226.

26. www.cdc.gov
27. Stapleton JT. Host immune response to hepatitis A virus. *J Infect Dis* 1995;171(suppl 1):S9--S14.
28. Kao HW, Ashcavai M, Redeker AG. The persistence of hepatitis A IgM antibody after acute clinical hepatitis A. *Hepatology* 1984;4:933--6.
29. Sikuler E, Keynan A, Hanuka N, Zagron-Bachir G, Sarov I. Persistence of a positive test for IgM antibodies to hepatitis A virus in late convalescent sera. *Isr J Med Sci* 1987;23:193--5.
30. [CDC. Positive test results for acute hepatitis A virus infection among persons with no recent history of acute hepatitis---United States, 2002-2004. MMWR 2005;54:453--6.](#)
31. Lemon SM.1993. Immunologic approaches to assessing the response to inactivated hepatitis A vaccine. *J Hepatol* 18 (Suppl 2):S15-19
32. Lemon SM. The natural history of hepatitis A: the potential for transmission by transfusion of blood or blood products. *Vox Sang* 1994;67(Suppl 4):19--23.
33. Soucie JM, Robertson BH, Bell BP, McCaustland KA, Evatt BL. Hepatitis A virus infections associated with clotting factor concentrate in the United States. *Transfusion* 1998;38:573--9.
34. Bell BP, Shapiro CN, Alter MJ, et al. The diverse patterns of hepatitis A epidemiology in the United States---implications for vaccination strategies. *J Infect Dis* 1998;178:1579--84.
35. Staes CJ, Schlenker TL, Risk I, et al. Sources of infection among persons with acute hepatitis A and no identified risk factors during a sustained community-wide outbreak. *Pediatrics* 2000;106:e54.
36. Smith PF, Grabau JC, Werzberger A, et al. The role of young children in a community-wide outbreak of hepatitis A. *Epidemiol Infect* 1997;118:243-52.
37. De Serres G, Cromeans TL, Levesque B, et al. Molecular confirmation of

- hepatitis A virus from well water: epidemiology and public health implications. *J Infect Dis* 1999;179:37--43.
38. Friedman LS, O'Brien TF, Morse LJ, et al. Revisiting the Holy Cross football team hepatitis outbreak (1969) by serological analysis. *JAMA* 1985;254:774--6.
39. Bloch AB, Stramer SL, Smith JD, et al. Recovery of hepatitis A virus from a water supply responsible for a common source outbreak of hepatitis A. *Am J Public Health* 1990;80:428--30.
40. Fiore AE. Hepatitis A transmitted by food. *Clin Infect Dis* 2004;38:705-15.
41. Weltman AC, Bennett NM, Ackman DA, et al. An outbreak of hepatitis A associated with a bakery, New York, 1994: the 1968 'West Branch, Michigan' outbreak repeated. *Epidemiol Infect* 1996;117:333--41.
42. Lowry PW, Levine R, Stroup DF, et al. Hepatitis A outbreak on a floating restaurant in Florida, 1986. *Am J Epidemiol* 1989;129:155--64.
43. Hollinger FB and Ticehurst JR. Hepatitis A virus. In: Fields BN, Knipe DM, and Howley PM, eds. *Fields Virology*, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996:735-782
44. [Innis BL, Snitbhan R, Kunasol P, et al: Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *JAMA* 1994; 271:1328-1334.](#)
45. Koff RS. Hepatitis A. *Lancet*, 1998, 341:1643-1649.
46. Lemon SM. Type A viral hepatitis: epidemiology, diagnosis, and prevention. *Clinical Chemistry*, 1997, 43(8(B)):1494-1499.
47. Maiwald H et al. Long-term persistence of anti-HAV antibodies following active immunization with hepatitis A vaccine. *Vaccine*, 1997, 15(4):346--348.
48. Viral Hepatitis Prevention Board. News from the VHPB meeting in St. Julians, Malta. *Viral Hepatitis*, 1997, 6(1)
49. **Ambrosch F**, Wiedermann G, Jonas S, et al. Immunogenicity and protectivity of a new liposomal hepatitis A vaccine. *Vaccine*, 1997,

15(11):1209--1213.

50. Carl M, Francis DP, Maynard JE. Food-borne hepatitis A: recommendations for control. *J Infect Dis* 1983;148:1133--5.
51. **Loutan L**, Bovier P, Althaus B, Gluck R. Inactivated virosome hepatitis A vaccine. *Lancet*, 1994, 343:322--324.
52. **Poovorawan Y**, Thearnboonlers A, Chumdermpadetsuk S, et al. Safety, immunogenicity, and kinetics of the immune response to a single dose of virosome-formulated hepatitis A vaccine in Thais. *Vaccine*, 1995, 13(10):891--893.
53. Steffen R, Kane MA, Shapiro CN, Billo N, Schoellhorn KJ, van Damme P. Epidemiology and prevention of hepatitis A in travelers. *JAMA* 1994;272:885--9.
54. Mutsch M, Spicher VM, Gut C, Steffen R. Hepatitis A virus infections in travelers, 1988--2004. *Clin Infect Dis* 2006;42:490--7.
55. Weinberg M, Hopkins J, Farrington L, Gresham L, Ginsberg M, Bell BP. Hepatitis A in Hispanic children who live along the United States- Mexico border: the role of international travel and food-borne exposures. *Pediatrics* 2004;114:68--73.
56. [CDC. Hepatitis surveillance. Report no. 61. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC. In press, 2006.](#)
57. Hadler SC, Webster HM, Erben JJ, Swanson JE, Maynard JE. Hepatitis A in day-care centers: a community-wide assessment. *New England Journal of Medicine* 1980;302:1222--7.
58. Massoudi MS, Bell BP, Paredes V, Insko J, Evans K, Shapiro CN. An outbreak of hepatitis A associated with an infected foodhandler. *Public Health Rep* 1999;114:157--64.
59. Latham RH, Schable CA. Foodborne hepatitis A at a family reunion: use of IgM-specific hepatitis A serologic testing. *Am J Epidemiol* 1982;115:640--5.
60. Mishu B, Hadler SC, Boaz VA, et al. Foodborne hepatitis A: evidence that microwaving reduces risk? *J Infect Dis* 1990;162:655--8.

61. [CDC. Foodborne transmission of hepatitis A---Massachusetts, 2001. MMWR 2003;52:565--7.](#)
62. Shapiro CN, Coleman PJ, McQuillan GM, Alter MJ, Margolis HS. Epidemiology of hepatitis A: seroepidemiology and risk groups in the USA. *Vaccine* 1992;10(Suppl 1):S59—62
63. Cotter SM, Sansom S, Long T, et al. Outbreak of hepatitis A among men who have sex with men: implications for hepatitis A vaccination strategies. *J Infect Dis* 2003;187:1235--40.
64. Harkess J, Gildon B, Istre GR. Outbreaks of hepatitis A among illicit drug users, Oklahoma, 1984--87. *Am J Public Health* 1989;79:463--6.
65. Schade CP, Komorwska D. Continuing outbreak of hepatitis A linked with intravenous drug abuse in Multnomah County. *Public Health Rep* 1988;103:452--9.
66. Wiedermann G, Ambrosch F. Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine after exposure at 37 degrees C for 1 week. *Vaccine* 1994;12:401--2.
67. Bower WA, Nainan OV, Han X, Margolis HS. Duration of viremia in hepatitis A virus infection. *J Infect Dis* 2000;182:12--7.
68. Liaw YF, Yang CY, Chu CM, Huang MJ. Appearance and persistence of hepatitis A IgM antibody in acute clinical hepatitis A observed in an outbreak. *Infection* 1986;14:156--8.
69. [CDC. Hepatitis A among homosexual men -- United States, Canada, and Australia. MMWR 1992;41:155,161--4.](#)
70. Corey L, Holmes KK. Sexual transmission of hepatitis A in homosexual men. *New England Journal of Medicine* 1980;302:435--8.
71. Coutinho RA, Albrecht-van Lent P, Lelie N, Nagelkerke N, Kuipers H, Rijdsdijk T. Prevalence and incidence of hepatitis A among male homosexuals. *Br Med J (Clin Res)* 1983;287:1743--5.
72. [CDC. Hepatitis A among drug abusers. MMWR 1988;37:297-300,305.](#)

73. Steffen R, Rickenbach M, Wilhelm U, Helminger A, Schar M. Health problems after travel to developing countries. *J Infect Dis* 1987;156:84--91.
74. Mannucci PM, Gdovin S, Gringeri A, et al. Transmission of hepatitis A to patients with hemophilia by factor VIII concentrates treated with organic solvent and detergent to inactivate viruses. *Ann Intern Med* 1994;120:1--7.
75. Mah MW, Royce RA, Rathouz PJ, et al. Prevalence of hepatitis A antibodies in hemophiliacs: preliminary results from the Southeastern Delta Hepatitis Study. *Vox Sang* 1994;67(suppl 1):21--2.
76. Skinhoj P, Hollinger FB, Hovind-Hougen K, Lous P. Infectious liver diseases in three groups of Copenhagen workers: correlation of hepatitis A infection to sewage exposure. *Arch Environ Health* 1981;36:139--43.
77. Poole CJ, Shakespeare AT. Should sewage workers and carers for people with learning disabilities be vaccinated against hepatitis A? *Br Med J* 1993;306:1102.
78. Goodman RA. Nosocomial hepatitis A. *Ann Intern Med* 1985;103:452--4.
79. Papaevangelou GJ, Roumeliotou-Karayannis AJ, Contoyannis PC. The risk of nosocomial hepatitis A and B virus infections from patients under care without isolation precaution. *J Med Virol* 1981;7:143--8.
80. Kashiwagi S, Hayashi J, Ikematsu H, et al. Prevalence of immunologic markers of hepatitis A and B infection in hospital personnel in Miyazaki Prefecture, Japan. *Am J Epidemiol* 1985;122:960--9.
81. Gibas A, Blewett DR, Schoenfield DA, Dienstag JL. Prevalence and incidence of viral hepatitis in health workers in the prehepatitis B vaccination era. *Am J Epidemiol* 1992;136:603-10.
82. Hesla PE. Hepatitis A in Norwegian troops. *Vaccine*. 1992;10 Suppl 1:S80-1.
83. Desenclos J-CA, Klontz KC, Wilder MH, et al. A multistate outbreak of hepatitis A caused by the consumption of raw oysters. *Am J Public Health* 1991; 81:1268--72.

84. Lemon SM. Hepatitis A virus. In: Webster RG and Granoff A, eds. *Encyclopedia of Virology*, London, Academic Press Ltd, 1994:546--554.
85. Lopalco P, Prato R, Chironna M, Quarto M. Control of Hepatitis A by Universal Vaccination of Adolescents, Puglia, Italy. *Emerg Infect Dis*. 2008 March;14(3): 526--528.
86. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Viral Hepatitis A to E: An Overview. 2000. <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/slideset/httoc.htm>
87. [Viral Hepatitis, April 2008, Volume 16- Number 2](#)
88. Dagan R, Leventhal A, Anis E, Slater S, Ashur Y, Shouval D. Incidence of hepatitis A in Israel following universal immunization of toddlers. *JAMA* 2005; 24:202--210.
89. [Τμήμα Επιδημιολογικής Επιτήρησης και Παρέμβασης του ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ, Δεκέμβριος 2010](#)
90. Knöll A, Hottenträger B, Kainz J, Bratschneider B, Jilg W. Immunogenicity of a combined hepatitis A and B vaccine in healthy young adults. *Vaccine* 2000;18:2029--32.
91. Czeschinski PA, Binding N, Witting U. Hepatitis A and hepatitis B vaccinations: immunogenicity of combined vaccine and of simultaneously or separately applied single vaccines. *Vaccine* 2000;18:1074--80.
92. Werzberger A, Mensch B, Kuter B, et al. A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. *New England Journal of Medicine* 1992;327:453--7.
93. [CDC. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices \(ACIP\) and the American Academy of Family Physicians \(AAFP\). MMWR 2002;51\(No. RR-2\):1--36.](#)
94. Niu MT, Salive M, Krueger C, Ellenberg SS. Two-year review of hepatitis A vaccine safety: data from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Clin Infect Dis* 1998;26:1475--6.
95. [Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis surveillance report no. 57. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2000](#)

96. Dalton CB, Haddix A, Hoffman RE, Mast EE. The cost of a food-borne outbreak of hepatitis A in Denver, Colo. *Arch Intern Med* 1996;156:1013--6.
97. Amon JJ, Devasia R, Xia G, et al. Molecular epidemiology of foodborne hepatitis A outbreaks in the United States, 2003. *J Infect Dis* 2005;192:1323--30.
98. Hutin YJF, Pool V, Cramer EH, et al. A multistate foodborne outbreak of hepatitis A. *New England Journal of Medicine* 1999;340:595--602.
99. Dentinger CM, Bower WA, Nainan OV, et al. An outbreak of hepatitis A associated with green onions. *J Infect Dis* 2001;183:1273--6.
100. Niu MT, Polish LB, Robertson BH, et al. Multistate outbreak of hepatitis A associated with frozen strawberries. *J Infect Dis* 1992;166:518--24.
101. Rosenblum LS, Mirkin IR, Allen DT, Safford S, Hadler SC. A multifocal outbreak of hepatitis A traced to commercially distributed lettuce. *Am J Public Health* 1990;80:1075--80.
102. Desenclos JA, Klontz KC, Wilder MH, Nainan OV, Margolis HS, Gunn RA. A multistate outbreak of hepatitis A caused by the consumption of raw oysters. *Am J Public Health* 1991;81:1268--72.
103. Reid TM, Robinson HG. Frozen raspberries and hepatitis A. *Epidemiol Infect* 1987;98:109--12.
104. Wheeler C, Vogt TM, Armstrong GL, et al. An outbreak of hepatitis A associated with green onions. *Engl J Med* 2005;353:890--7.

105. [Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης, 2008.](#)
106. Duff B, Duff P. 45. Hepatitis A vaccine: Ready for prime time. *Obstet Gynecol* 1998;91:468-71
107. [Latham RH, Schable CA. Foodborne hepatitis A at a family reunion use of IgM-specific hepatitis a serologic testing, Am J Epidemiol., 1982 May;115\(5\):640-5.](#)
108. [Epidemiologic Notes and Reports Outbreak of Food-borne Hepatitis A -- New Jersey.mht, MMWR, April 02, 1982 / 31\(12\):150- 2](#)
109. [Epidemiologic Notes and Reports Foodborne Hepatitis A -- Alaska, Florida, North Carolina, Washington.mht, April 13, 1990 / 39\(14\):228- 232](#)
110. [Foodborne Hepatitis A -- Missouri, Wisconsin, and Alaska, 1990-1992.mht, MMWR, July 16, 1993 / 42\(27\):526- 529](#)
111. [Maria Chironna, Pierluigi Lopalco, Rosa Prato, et al. Outbreak of Infection with Hepatitis A Virus \(HAV\) Associated with a Foodhandler and Confirmed by Sequence Analysis Reveals a New HAV Genotype IB Variant, Journal of Clinical Microbiology, June 2004, p. 2825-2828, Vol. 42, No. 6](#)
112. [J Perevoščikovs, I Lucenko, S Magone, A Brila. Increase in hepatitis A cases in Latvia, in 2008, including an ongoing outbreak associated with a restaurant in Riga– preliminary report, Eurosurveillance, Volume 13, Issue 20, 15 May 2008](#)
113. JUDY D. GREIG, EWEN C. D. TODD, CHARLES A. BARTLESON, BARRY S. MICHAELS. Outbreaks Where Food Workers Have Been Implicated in the Spread of Foodborne Disease. Part 1. Description of the Problem, Methods, and Agents

Involved, Journal of Food Protection, Vol. 70, No. 7, 2007;1752- 1761

114. **Chossegros P, Chevallier P, Ritter J, Trépo C, Sepetjan M.** Cost of acute hepatitis A in adults in France, Presse Med. 1994 Mar 26;23(12):561-4

115. Carlo Lucioni, Vincenzo Cipriani, Silvio Mazzi and Michele Panunzio. Cost of an Outbreak of Hepatitis A in Puglia, Italy, Pharmacoeconomics, 1998, vol. 13, issue 2, pages 257-266